

Diplomarbeit

**Klinische Ergebnisse und systematische Analyse der
Behandlung von Peniskarzinomen an der Univ. Klinik
für Urologie Graz**

eingereicht von
Robin Kaspar Zeder

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Univ. Klinik für Urologie

unter der Anleitung von
**Ao.Univ.-Prof.Dr.med.univ. Herbert Augustin
Dr.med.univ. Maximilian Seles**

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 19.07.2019

Robin Kaspar Zeder eh

Danksagung

Ich möchte mich herzlichst bei meinen Betreuern Herrn Ao. Univ. -Prof. Dr. med. univ. Herbert

Augustin und Herrn Dr. med. univ. Maximilian Seles für ihre hervorragende Unterstützung und unendliche Geduld bei der Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken. Ohne deren fachlicher Expertise und jederzeitiger Hilfestellung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Weiterer Dank gilt meinen lieben Eltern Björn und Sirkka-Liisa die mich die ganzen Jahre unterstützten.

Erwähnen möchte ich auch alle meine Freunde und Wegbegleiter, welche mir die letzten Jahre zu einer unvergesslichen Zeit machten.

Vielen Dank auch an meine liebe Freundin Helena die mir immer wieder die notwendige Motivation und Energie gab.

Vielen Dank !

Zusammenfassung

Zielsetzung: Das Peniskarzinom ist mit einer Inzidenz unter eins ein seltener Tumor der westlichen Welt. Dies spiegelt sich auch in der relativ spärlichen Studienlage wider. Ziel dieser Arbeit ist die Analyse sämtlicher klinischer und pathologischer Parameter der an Peniskarzinomen erkrankten Patienten, mit besonderer Beachtung der inguinalen Lymphadenektomie und ihrer Komplikationen (Einteilung nach Clavien-Dindo). Anhand der ausgewerteten Daten sollen Erkenntnisse über etwaige Prognosefaktoren sowie Optimierungen der klinischen Handlungsabläufe (z.B. Senkung der Komplikationsrate) gewonnen werden.

Methoden: 125 Patienten waren von April 1985 bis August 2016 aufgrund eines diagnostizierten Peniskarzinoms an der Universitätsklinik für Urologie des Landeskrankenhauses Graz in Behandlung. Bei 53 der erkrankten Männer wurde eine inguinale Lymphadenektomie durchgeführt. Es folgte die Auswertung der Peniskarzinomdatenbank der Urologie Graz mittels Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, USA) unter besonderer Beachtung der inguinalen Lymphadenektomie und ihrer Komplikationen.

Ergebnisse: Das Gesamt-Überleben der 125 an Peniskarzinomen erkrankten Menschen ist zum Zeitpunkt der Datenanalyse mit 67,2% zu beziffern. Die krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebens-Rate beträgt 88%. Insgesamt erkrankten 67,9% der Patienten an Komplikationen der inguinalen Lymphadenektomie, welche nach der Clavien-Dindo Klassifikation eingeteilt wurden. Mit 51% stellt die Lymphocele die bedeutendste Komplikation dar. In 36,7% der Fälle wurden Infektionen (Wundinfektion, Erysipel, Wundrandnekrose, infizierte Lymphocele) beobachtet. Bei drei Patienten wurde eine tiefe Beinvenenthrombose und bei einem Patienten eine Pulmonalarterienembolie diagnostiziert. Insgesamt wurden 10,4% der Erkrankten einer pelvinalen Lymphadenektomie unterzogen.

Schlussfolgerung: Die Bilanz dieser Datenanalyse ist durchaus positiv zu ziehen. Vor allem im Bereich der 1-, 5- und 10-JÜR sowie dem Gesamtüberleben konnten sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Des Weiteren konnte eine hohe Rate an organerhaltenden Operationen und eine niedrige Rate an übertherapierten Patienten aufgezeigt werden.

Abstract

Objective: In the western world, penile cancer is uncommon, with an incidence rate lower than one in most of Europe and the USA. Those findings reflect the lack of scientific studies on this subject. The objective of this study is to evaluate the clinical and pathological characteristics, particularly all complications following an inguinal lymph node dissection (classification by Clavien-Dindo). Via the obtained data we intend to gain new insights on eventual prognosis factors and potential optimization of our patient treatment.

Methods: From April 1985 to August 2016, 125 patients with diagnosed penile cancer were treated at the department of urology, state university hospital Graz. On 53 of those patients, inguinal lymph node dissection was performed. The analysis of the penile cancer database was carried out with attention to inguinal lymphadenectomy and its complications using Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, USA).

Results: At the time of analysis the overall survival of our 125 patients diagnosed with penile cancer was 67.2%, while the disease specific 5-year survival rate was 88%. In total, 67.9% of our patients developed complications following inguinal lymph node dissection, which were classified according to the Clavien-Dindo classification. With 51%, the lymphocele is the most commonly observed complication. Infections (wound infection, erysipelas, skin edge necrosis, infected lymphocele) were observed in 36.7% of cases. Three patients were diagnosed with deep vein thrombosis and one patient with pulmonary artery embolism. Overall 10.4% of our patients underwent pelvic lymph node dissection.

Conclusion: Taken everything into account our analysis presents a positive picture. The results of the 1-, 5- and 10-year survival as well as the overall survival were outstanding. Furthermore, our high rate of organ-sparing treatment and the low rate of unnecessary overtreatment were remarkable.

1 Inhaltsverzeichnis

1.1	Abbildungsverzeichnis:	viii
1.2	Tabellenverzeichnis:	ix
1.3	Abkürzungsverzeichnis:	x
2	Einleitung.....	1
2.1	Das Peniskarzinom	1
2.2	Anatomie des Penis	1
2.2.1	Allgemeine Beschreibung.....	1
2.2.2	Aufbau	2
2.2.3	Männliche Harnröhre, Urethra masculina	2
2.2.4	Gefäße und Nerven des Penis	3
2.2.5	Lymphabfluss der unteren Extremität	4
2.3	Epidemiologie.....	5
2.4	Risikofaktoren	6
2.4.1	Die HPV Impfung.....	7
2.5	Pathologie	8
2.5.1	Präkanzerosen	9
2.5.1.1	HPV-assoziierte Präkanzerosen.....	9
2.5.1.2	Chronisch-entzündliche Präkanzerosen.....	11
2.5.2	TNM Klassifikation	13
2.6	Klinik	15
2.7	Diagnostik & Staging	16
2.7.1	Diagnostik & Staging des Primärtumors	16
2.7.2	Diagnostik & Staging der Lymphknoten.....	17
2.8	Therapie des Primärtumors.....	18
2.8.1	Therapie des CIS	18

2.8.2	Therapie des invasiven Peniskarzinoms T1a – T4	19
2.8.3	Radiotherapie des Peniskarzinoms	21
2.8.4	Lasertherapie des Peniskarzinoms	21
2.8.5	Chemotherapie des Peniskarzinoms	22
2.8.6	Operations-Technik: partielle und totale Penektomie	23
2.9	Management der regionären Lymphknoten.....	24
2.9.1	Management der klinisch negativen inguinalen Lymphknoten.....	26
2.9.2	Management der klinisch positiven inguinalen Lymphknoten.....	26
2.9.3	Chirurgisches Lymphknoten-Staging	27
2.9.4	Lymphknotenmetastasen des Beckens	28
2.10	Die inguinale Lymphadenektomie.....	28
2.10.1	Operations-Technik: ILA	28
2.10.2	Operations-Technik: modifizierte ILA	29
2.10.3	Komplikationen der ILA	30
2.10.4	Modifizierungen der ILA.....	33
2.10.5	Prädiktoren von Komplikationen der ILA.....	34
2.10.6	Video endoskopische inguinale Lymphadenektomie (VEIL)	35
2.10.7	Roboter assistierte ILA	35
3	Materialien und Methoden.....	36
3.1	Patientengut	36
3.2	Methoden	36
3.3	Statistische Analyse	37
4	Ergebnisse.....	37
4.1	Klinische Parameter.....	37
4.2	Pathologische Parameter.....	37
4.3	Parameter der ILA	39
5	Diskussion	42
5.1	Klinische Parameter.....	43

5.2	Pathologische Parameter.....	44
5.3	Parameter der ILA	47
6	Conclusio	53
7	Limitationen.....	53
8	Literaturverzeichnis	54

1.1 Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Anatomie des Penis [2].	3
Abbildung 2: Querschnitt durch den Penis [2].	4
Abbildung 3: Lymphknoten der unteren Extremität [3].	5
Abbildung 4: Beispiel eines Buschke-Löwenstein Tumors [25]	10
Abbildung 5: Beispiel einer Erythroplasie de Queyrat [26].	11
Abbildung 6: Beispiel einer bowenoiden Papulose. [27]	11
Abbildung 7: Beispiel eines invasiv wachsenden extramammären Morbus Paget [29].	12
Abbildung 8: Beispiel eines chronischen Lichen sclerosus der Glans penis [31].	12
Abbildung 9: Weit fortgeschrittenes invasives Peniskarzinom.	15
Abbildung 10: Die fünf Zonen der Lymphdrainage nach Daseler [90].	25
Abbildung 11: Operationsgebiet der ILA.	30

1.2 Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Histologische Subtypen des PEK des Penis, deren Häufigkeit und Verlauf [9].....	9
Tabelle 2: Auswahl evaluierter Präkanzerosen des penilen PEK [7].....	9
Tabelle 3: Clavien – Dindo Klassifikation für Komplikationen chirurgischer Eingriffe [68].	31
Tabelle 4: Verteilung der Komplikationen der ILA [69].	33
Tabelle 5: Tumorstadien und deren Verteilung.....	38
Tabelle 6: Operationen und deren Verteilung	39
Tabelle 7: 10-JÜR des Charleston-Comorbidity-Index	40
Tabelle 8: Verteilung nach der Clavien-Dindo Klassifikation.....	41
Tabelle 9: Komplikationen der ILA und deren Verteilung	42
Tabelle 10: Differenzierungsgrad und deren Verteilung [78].....	45
Tabelle 11: Vergleich der krankheitsspezifischen und absoluten 5-JÜR [78–81].....	45
Tabelle 12: Prozentueller Anteil der ILA [40,82–84].	48
Tabelle 13: Vergleich der Korrelation zwischen klinischem und pathologischem Ergebnis [84,85].	50
Tabelle 14: Internationaler Vergleich der Komplikationen[60,67,69].....	52

1.3 Abkürzungsverzeichnis:

5-FU	5-Fluorouracil
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
BMI	Body-Mass-Index
CIN	zervikale intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma in situ
CT	Computertomographie
EAU	European association of Urology
HPV	Humanes Papillomavirus
ILA	inguinale Lymphadenektomie
JÜR	Jahres-Überlebensrate
Lig.	Ligamentum
Ligg.	Ligamenta
M.	Musculus
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
Nd:YAG	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Lasers
Nll.	Nodi lymphatici
PEK	Plattenepithelkarzinom
PET	Positron-Emissions-Tomographie
TNM	Tumour-Node-Metastasis
V.	Vena
Vv.	Venae
VEIL	Video endoskopische inguinale Lymphadenektomie

2 Einleitung

2.1 Das Peniskarzinom

Das Peniskarzinom ist ein bösartiger Tumor der Haut des Penis und in den meisten Fällen ein Plattenepithelkarzinom (PEK). Am häufigsten entsteht das Peniskarzinom aus dem Epithel der Eichel oder des inneren Blattes der Vorhaut. Zudem zeigt das Peniskarzinom Ähnlichkeiten mit PEK anderer Lokalisation, wie zum Beispiel dem PEK des Oropharynx, der weiblichen Geschlechtsorgane (Cervix, Vagina und Vulva) sowie des Anus, auf.

2.2 Anatomie des Penis

Für Diagnose, Klassifikation und Therapie des Peniskarzinoms ist ein grundlegendes Verständnis der Anatomie des Penis von großer Bedeutung. Im folgenden Abschnitt wird ein kurzer Überblick über die relevanten Aspekte der Anatomie des Penis gegeben [1].

2.2.1 Allgemeine Beschreibung

Das männliche Glied lässt sich in eine Pars fixa, bestehend aus der Peniswurzel, und eine Pars libera, bestehend aus dem Corpus penis und der Glans penis einteilen. Die Peniswurzel bildet sich aus einer zwiebelartigen Auftreibung der Urethra, den Bulbus penis und den zwei divergierenden Crura penis. Diese stehen mit dem Ramus inferior des Os pubis in Verbindung.

Die Aufhängung des Penis erfolgt zusätzlich zur Peniswurzel durch das Ligamentum (Lig.) suspensorium penis an der Symphyse und das Lig. fundiforme penis an der Fascia abdominis superficialis und der Linea alba.

Die Haut des Corpus penis ist aufgrund der lockeren Tela subcutanea sehr dehnbar und passt sich so der Erektion an. Distal bildet die Haut eine Duplikatur, das Praeputium, welches als Schutz die Eichel bedeckt und bei der Erektion als Hautreserve dient. Das Praeputium wird auf der Unterfläche der Eichel durch ein Halteband an das Corpus penis fixiert, das Frenulum praeputii. Die Haut des Penis besitzt Talg- und Schweißdrüsen sowie Lanugohaar. Die Glans penis besitzt eine wechselnde Anzahl an Talgdrüsen und ist nicht behaart. Der Talg bildet zusammen mit abgestoßenen Epithelien das käseartige Smegma praeputii [1].

2.2.2 Aufbau

Der Penis ist aus den paarig angelegten eigentlichen Schwellkörpern, Corpus cavernosum penis, und dem Harnröhrenschwellkörper, Corpus spongiosum penis aufgebaut. Die Fascia penis umgibt alle drei Schwellkörper.

Die Corpora cavernosa entspringen als Crura penis von den unteren Schambeinästen und sind vom Musculus (M.) ischiocavernosus bedeckt. Nach Vereinigung der beiden Crura vor der Symphyse ist der neu gebildete Corpus penis von einer dicken Tunica albuginea corporum cavernosum umgeben. Das Septum penis trennt die beiden Schwellkörper unvollständig voneinander. Innerhalb des Corpus cavernosum ist ein Trabekelwerk ausgebildet, welches den Raum in viele venöse Bluträume trennt. Diese Trabekel enthalten glatte Muskulatur und in ihnen verlaufen Nerven und Arterien [1].

In der unterseitigen Furche zwischen den beiden Corpora cavernosa verläuft das Corpus spongiosum. Dieses beginnt proximal als Bulbus penis, geht über in einen Schaft und endet schließlich in der Glans penis. Der Bulbus penis ist von dem M. bulbospongiosus bedeckt. Die Tunica albuginea corporis spongiosi ist im Vergleich zum Gegenstück der Corpora cavernosa wesentlich dünner. Auch das Trabekelwerk des Corpus spongiosum ist schwächer ausgebildet und enthält weniger glatte Muskelfasern. Dies macht den Harnröhrenschwellkörper leichter komprimierbar und ermöglicht somit erst einen Durchfluss der Ejakulationsflüssigkeit [1].

2.2.3 Männliche Harnröhre, Urethra masculina

Die Länge der männlichen Harnröhre beträgt je nach Erektionszustand des männlichen Glieds 15 bis 20 Zentimeter. Den Beginn markiert der Fundus vesicae mit dem Ostium urethrae internum und endet als Ostium urethrae externum an der Spitze der Glans penis.

Die Harnröhre wird in vier Abschnitte unterteilt. Die Pars intramuralis, auch Pars praeprostatica genannt, befindet sich innerhalb der Harnblasenwand und dem M. sphincter urethrae internus. Die Pars prostatica ist ein in etwa drei Zentimeter langer Abschnitt, läuft durch die Vorsteherdrüse und beherbergt den Colliculus seminalis auf welchem die Öffnungen der Ductus ejaculatorii sowie des Utriculus prostaticus zu finden sind. Dieser Blindsack ist das Überbleibsel des Müller-Gangs. Der dritte Teil, die Pars membranacea verläuft durch den Beckenboden und wird am distalen Ende vom M. sphincter urethrae externus begrenzt. Der vierte und längste Abschnitt der männlichen Harnröhre ist die Pars

spongiosa, welche innerhalb des Corpus spongiosum verläuft und weiter in eine bulbäre und eine penile Urethra unterteilt werden kann. Gleich nach Eintritt der Urethra in den Bulbus penis findet sich eine Erweiterung, die Ampulla urethrae. Im Verlauf der penilen Urethra finden sich zahlreiche kleine Buchten, Lacunae urethrales, in welche die Ausführungsgänge der Glandulae urethrales (Littre – Drüsen) münden. Kurz vor dem distalen Ende der Urethra, dem Ostium urethrae externum, erweitert sich diese zur Fossa navicularis [1].

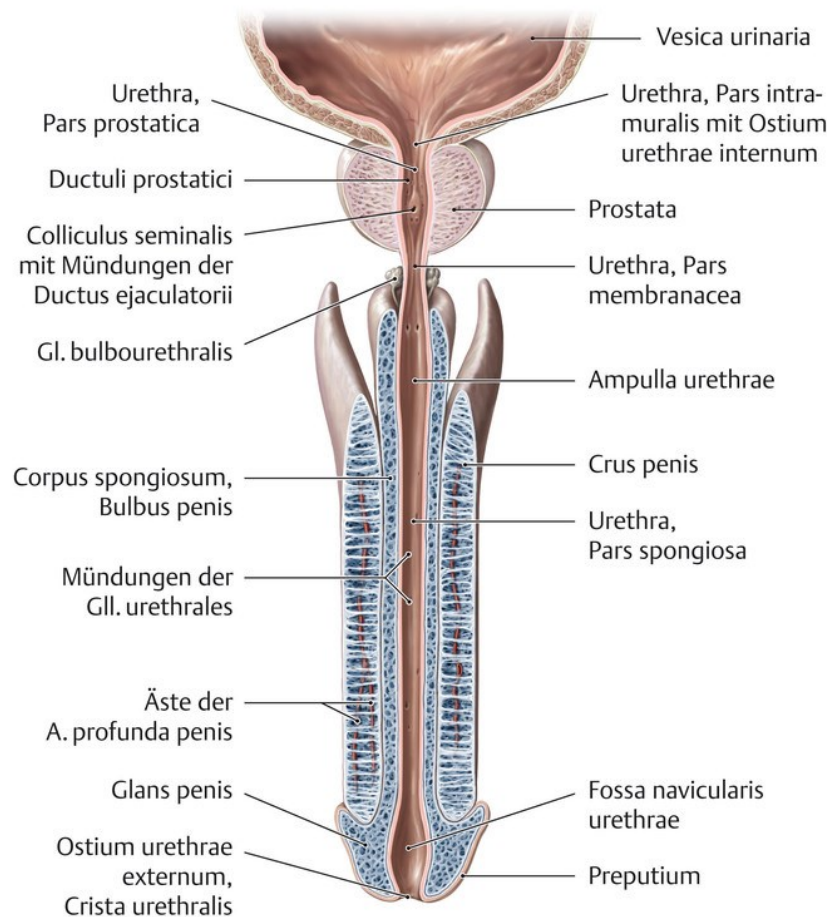


Abbildung 1: Anatomie des Penis [2].

2.2.4 Gefäße und Nerven des Penis

Die arterielle Versorgung des Penis erfolgt über vier paarige Arterien welche aus der Arteria (A.) pudenda interna stammen:

- A. bulbi penis: versorgt den Bulbus penis, die Cowper'sche Drüse sowie den M. transversus perinei profundus
- A. urethralis: versorgt und verläuft im Corpus spongiosum bis zur Glans penis.
- A. profunda penis: versorgt das Corpus cavernosum, gibt zahlreiche Arteriae (Aa.) helicinae, Rankenarterien, ab.

A. dorsalis penis: verläuft auf den Corpora cavernosa und versorgt die Haut des Penis inklusive des Praeputiums und der Glans penis.

Der venöse Abfluss erfolgt epifaszial durch die Vena (V.) dorsalis superficialis penis, welche in die Venae (Vv.) pudendae externae oder direkt in die V. femoralis mündet. Die subfaszial gelegene V. dorsalis profunda penis, sowie die Vv. profundae penis und V. bulbi penis ziehen zur V. pudenda interna.

Die sensible Versorgung des Penis erfolgt über den Nervus (N.) pudendus. Das sympathische Zentrum liegt in den Rückenmarkssegmenten L1 bis L3. Das parasympathische Zentrum liegt in den Rückenmarkssegmenten S2 bis S4 [1].

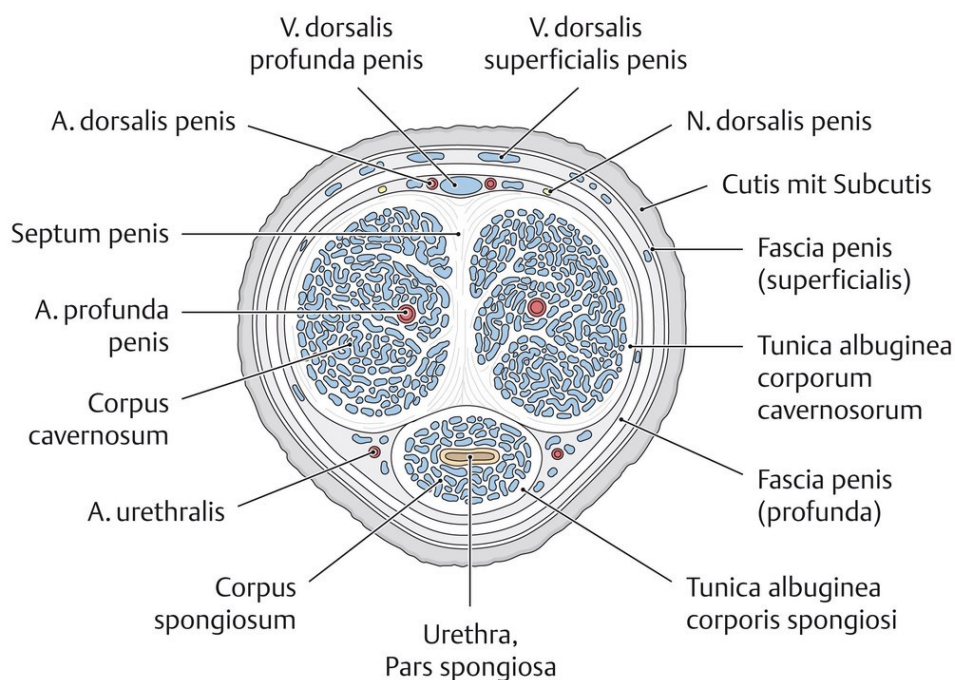


Abbildung 2: Querschnitt durch den Penis [2].

2.2.5 Lymphabfluss der unteren Extremität

Der lymphatische Abfluss der unteren Extremität erfolgt über oberflächliche (epifasziale) und tiefe (subfasziale) Sammelgefäße. Im Allgemeinen verlaufen die Lymphgefäße entlang der großen Venen und Arterien.

Der oberflächliche Lymphabfluss erfolgt entlang der großen Hautvenen, V. saphena magna und V. saphena parva. Die Lymphgefäße, welche der V. saphena magna folgen, gelangen ununterbrochen zu den Nodi lymphatici (Nll.) inguinales superficiales. Lymphgefäße, die der V. saphena parva folgen, gehen entweder in die der V. Saphena magna begleitenden

Sammelgefäße, oder zu den Nll. poplitei, welche dann weiter zu den Nll. inguinales profundi abfließen.

Der tiefe Lymphabfluss erfolgt entlang der Vasa tibialia anteriora, tibialia posteriora sowie peroneae. Nachdem die Lymphgefäße die Nll. poplitei passiert haben, begleiten sie die Vasa femoralia bis zu den Nll. inguinales profundi.

Die oberflächlichen Lymphknoten der Leistenregion lassen sich in horizontal verlaufende Nll. superolaterales und superomediales, und die dazu senkrecht liegenden Nll. inferiores einteilen. Die nächste Station aller epifaszialen Lymphknoten sind die tiefen Nll. inguinales profundi. Zu dieser Gruppe gehört auch der größte und am weitesten kranial gelegene Rosenmüller-Lymphknoten (Cloquet'scher Lymphknoten), welcher in der Lacuna vasorum medial der V. femoralis zu liegen kommt.

Der weitere Abstrom der Lymphe erfolgt über die iliakalen und lumbalen Lymphknoten bis hin zu den prä-, para- und retroaortalen Lymphknoten [1].

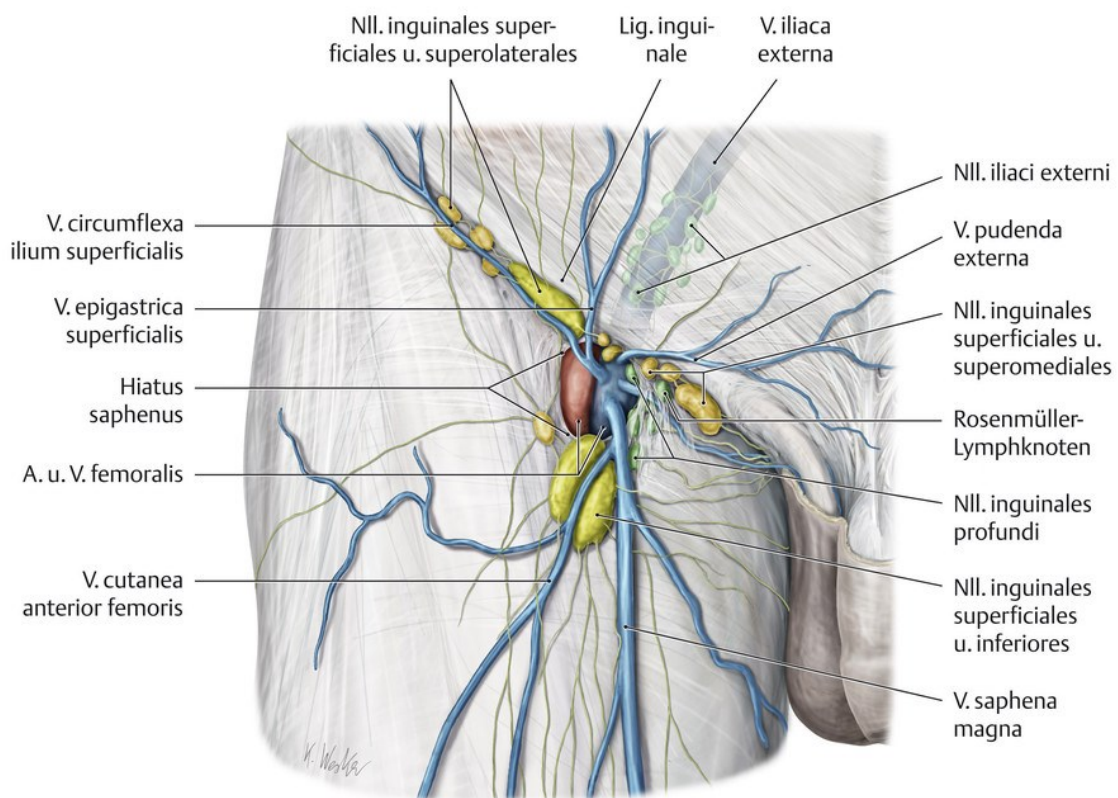


Abbildung 3: Lymphknoten der unteren Extremität, in Gelb die oberflächlichen Nll., in Grün die tiefen Nll. [3].

2.3 Epidemiologie

In der westlichen Welt ist das Peniskarzinom selten. Die durchschnittliche Inzidenzrate in der USA und Europa liegt unter eins pro 100 000 pro Jahr. Aus aktuellen Zahlen der Statistik

Austria lässt sich die Inzidenzrate für Österreich für das Jahr 2015 ableiten. Damals betrug sie 0,85 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr [4]. Es gibt allerdings auch Gebiete in Europa in denen die Inzidenz knapp über eins liegt wie zum Beispiel Malta und der Großteil von Spanien [5]. Wesentlich höhere Inzidenzraten finden sich in anderen Teilen der Welt, wie Mittel- und Südamerika, Afrika und Asien, mit der Höchstinzidenzrate von 4,0 in Uganda [5].

Weiters konnte eine Assoziation zwischen dem Peniskarzinom und Armut, niedrigem Bildungsniveau und schlechter Hygiene beobachtet werden [6].

Insgesamt steigt die Inzidenzrate mit dem Alter und erreicht ihren Gipfel zwischen dem 60. Und 70. Lebensjahr.

2.4 Risikofaktoren

Der wichtigste Risikofaktor des Peniskarzinoms ist die Phimose. Die oft vernarbte Enge der Vorhaut verhindert eine ordentliche Inspektion sowie Reinigung des Penis, wodurch es auch zu chronischen, karzinogenen Infektionen der inneren Vorhaut und der Eichel (Balanoposthitis) kommen kann. Ein eventuell vorhandenes Peniskarzinom wird hierdurch leider oft später erkannt. Ob andere Faktoren zur erhöhten Inzidenz des Peniskarzinoms bei Phimose beitragen ist nicht ausreichend geklärt, erscheint aber durchaus logisch. Männer mit einer Phimose haben ein bis zu 60 Prozent höheres Risiko an einem Peniskarzinom zu erkranken [7].

Der Mythos des krebserregenden Smegmas wurde bereits mehrfach widerlegt [8].

Mit diesem Wissen ist es kein Wunder, dass in Ländern und Kulturen, in denen eine neonatale Zirkumzision durchgeführt wird, die Anzahl der invasiven Peniskarzinome deutlich unter dem Durchschnitt liegt. So haben jüdische Israelis die niedrigste Inzidenzrate mit 0,3 pro 100 000 Einwohnern pro Jahr. Die neonatale Zirkumzision entfernt in etwa die Hälfte der entartungsgefährdeten Haut [9].

Auf die Entstehung eines Carcinoma in situ (CIS) scheint die Zirkumzision jedoch keinen Einfluss zu haben [10].

Das CIS ist eine intraepitheliale Neoplasie mit Struktur und Aufbau eines Karzinoms, welches die Basalmembran noch nicht durchbrochen hat und in diesem Stadium noch nicht die Fähigkeit zur Metastasierung besitzt. Das CIS gilt als obligates Anfangsstadium eines Karzinoms. Im Einzelfall kann keine Aussage über den Zeitpunkt des Übergangs eines CIS in ein invasives Karzinom getroffen werden.

Wie bei den meisten malignen Tumoren führt der chronische Tabakkonsum zu einem erhöhten Risiko der malignen Entartung. Im Falle des Peniskarzinoms wird das Risiko um das 4,5-fache erhöht [11].

Die weit verbreitete Annahme, dass das Peniskarzinom auf eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) zurückzuführen ist, konnte teilweise bestätigt werden. So wurden in rund 35 Prozent der invasiven PEK des Penis entweder HPV Typ 16 oder 18 gefunden [12]. Andererseits wiesen intraepithelialen Neoplasien in 70% bis 100% HPV DNA auf.

Des Weiteren wurde das Auftreten von Condylomata acuminata und Peniskarzinomen in Verbindung gebracht, jedoch könnte hier ein Bias auftreten, da auch diese Krankheit von einer HPV-Infektion hervorgerufen wird [13].

2.4.1 Die HPV Impfung

Es sind in etwa 200 Subtypen des sexuell übertragbaren HPV bekannt, von welchen ungefähr 14 das Potential zur malignen Entartung des humanen Epithels besitzen [14].

Die 9-valente Impfung gegen HPV (Subtypen: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58) ist in Österreich im kostenfreien Impfprogramm sowohl für Mädchen als auch Buben enthalten. Sie ist vor allem als Prophylaxe für das Zervixkarzinom der Frau etabliert worden, denn dieses ist beinahe zu 100 Prozent HPV-assoziiert [15].

Theoretisch würde eine hundert prozentige Impfung aller Frauen genügen um einen Herdenschutz zu erreichen. Von diesem Ziel sind wir jedoch noch weit entfernt, sodass eine Impfung jugendlicher Mädchen als auch Buben sehr wichtig ist.

Die 9-fach Impfung konnte in einer Studie mit einer Serokonversion von 99,5 Prozent nach 7 Monaten als effektiv belegt werden [16]. Zusätzlich ist die 9-valente HPV Impfung eine sehr Sichere, bei welcher nur lokaler Schmerz an der Einstichstelle als Nebenwirkung beklagt wird.

Weiters konnte die Wirksamkeit der Impfung, durch eine Reduktion der Inzidenz der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) Grad 2 und höher von 164 auf 2 / 10 000 sowie der CIN Grad 3 von 70 auf 0 / 10 000, bei Frauen im Alter von 15 bis 26 Jahren, bewiesen werden [17].

Eine HPV Infektion ist ebenfalls Ursache für 90 Prozent der Analkarzinome und mitverantwortlich bei Vulvar-, Kopf-, Nacken- und auch Ösophaguskarzinomen.

Das Peniskarzinom ist in etwa einem Drittel der Fälle HPV-assoziiert, wobei der „high-risk“ Subtyp 16 mehr als die Hälfte der Fälle ausmacht [18].

Bei einer Durchseuchungsrate von etwa 60 Prozent der Männer im sexuell aktiven Alter (>14a) mit „high-risk“ HPV Subtypen kann nicht mit letzter Sicherheit gesagt werden ob eine HPV Impfung die Rate an Peniskarzinomen verringern würde, da nur ein geringer Bruchteil der infizierten Männer überhaupt eine maligne Erkrankung entwickeln [19],[20]. Das Potential dazu ist jedoch gegeben, da die wichtigsten karzinogenen Subtypen 16 & 18) von der Impfung abgedeckt sind. Erst zukünftige Studien nach einer höheren Durchimpfungsrate werden hierzu genauere Auskünfte geben können [21].

2.5 Pathologie

Über 95 Prozent aller Peniskarzinome sind PEK. Diese lassen sich in eine Vielfalt von Subtypen einteilen (Tabelle 12) [9].

Subtyp	Häufigkeit in %	Prognose
Klassisches PEK	48 – 65	Abhängig von Lokalisation, Staging und Grading
Basaloides PEK	4 – 10	Schlechte Prognose, häufig frühe inguinale Metastasen
Verruköses PEK	3 – 8	Gute Prognose, keine Metastasen
Condylomatöses PEK	7 – 10	Gute Prognose, Metastasen selten
Papilläres PEK	5 – 15	Gute Prognose, Metastasen selten
Sarkomatoides PEK	1 – 3	Sehr schlechte Prognose, frühe hämatogene Metastasierung
Gemischtes PEK	9 – 10	Heterogen
Pseudohyperplastisches PEK	< 1	Nur Präputium betroffen, mit Lichen sclerosus in Verbindung gebracht, gute Prognose, keine Metastasen
Pseudoglanduläres PEK	< 1	High – Grade Karzinom, frühe Metastasierung, schlechte Prognose
Condylomatös-basaloides PEK	9 – 14	Schlechte Prognose, hohes Potential zur Metastasierung (zwischen condylomatösem und basaloidem PEK)
Adenosquamöses PEK	<1	Zentrale und perimeatale Eichel, High – Grade Karzinom, hohes Potential zur Metastasierung, niedrige Mortalität
Mukoepidermoidales PEK	<1	Hoch aggressiv, schlechte Prognose
Klarzelliges PEK	1 – 2	HPV assoziiert, aggressiv, frühe Metastasierung, schlechte Prognose, häufig lymphatische Metastasen

Tabelle 1: Histologische Subtypen des PEK des Penis, deren Häufigkeit und Verlauf [9].

2.5.1 Präkanzerosen

Es sind eine Handvoll Präkanzerosen des Peniskarzinoms bekannt, wie häufig jedoch eine Präkanzerose einem Peniskarzinom vorausgeht ist noch nicht zur Gänze geklärt (Tabelle 2) [9].

Aufgrund der oft schwierigen Unterscheidung der einzelnen Krebsvorstufen gibt es den Vorschlag alle Präkanzerosen als penile intraepitheliale Neoplasien zusammenzufassen und diese nach Schweregrad in drei Klassen einzuteilen, wie es bereits bei ähnlichen Organen wie der Vulva etabliert ist [22].

Im Folgenden werden die Präkanzerosen in HPV-assoziierte und chronisch-entzündliche Krebsvorstufen unterteilt.

Peniskarzinom assoziierte Läsionen
Cornu cutaneum des Penis Bowenoide Papulose des Penis Lichen sclerosus (balantis xerotica obliterans)
Präkanzeröse Läsionen
Intraepitheliale Neoplasie Grad III Buschke Löwenstein Tumor (Condylomata gigantea) Erythroplasie de Queyrat Morbus Bowen Morbus Paget des Penis (extramammär)

Tabelle 2: Auswahl evaluierter Präkanzerosen des penilen PEK [7].

2.5.1.1 HPV-assoziierte Präkanzerosen

Das **Condylomata gigantea (Buschke-Löwenstein-Tumor)** betrifft zumeist unbeschnittene Männer jeden Alters und präsentiert sich als langsam wachsende blumenkohlartige Wucherung. Es wächst verdrängend und kann seinem Namen entsprechend auch extreme Größen erreichen. Wie bei der gewöhnlichen Feigwarze wird das Condylomata gigantea von den HPV Subtypen 6 und 11 hervorgerufen [23].

Histologisch präsentiert sich der Tumor benigne, kann jedoch in seltenen Fällen in ein verruköses Peniskarzinom übergehen und sogar Lymphknotenmetastasen ausbilden. Aufgrund der Rarität muss in solchen Fällen unbedingt die Koexistenz eines Buschke-Löwenstein Tumors und eines malignen Peniskarzinoms, mit exakten Biopsien, ausgeschlossen werden [24].



Abbildung 4: Beispiel eines Buschke-Löwenstein Tumors [25]

Das **Morbus Bowen** ist ein CIS welche sich als flacher, scharf begrenzter, erythemosquamöser, zum Teil keratotischer Herd präsentiert und größtenteils atypische dyskeratotische Zellen aufweist. Aufgrund des vielfältigen Erscheinungsbildes muss eine Biopsie histologisch den Morbus Bowen bestätigen.

Die **Erythroplasie de Queyrat** ist eine Form des Morbus Bowen welche sich als scharf begrenzte, erosive, exsudative intraepitheliale Neoplasie der Schleimhaut und Übergangsschleimhaut präsentiert. Beide Krankheiten werden von den HPV Subtypen 18 und 16 hervorgerufen und treten vorwiegend im höheren Alter auf [24].



Abbildung 5: Beispiel einer Erythroplasie de Queyrat [26].

Die **Bowenoide Papulose** ist eine durch ihre multiplen Papeln leichter unterscheidbare Erkrankung des Penis, welche aufgrund ihrer HPV-Assoziation eine häufige Begleiterscheinung des Peniskarzinoms ist. Auch hier sind vor allem HPV Typ 16 und 18 ursächlich für die Entstehung der Papeln. Diese Papeln sind benigne und neigen zur spontanen Regression [24].



Abbildung 6: Beispiel einer bowenoiden Papulose. [27]

2.5.1.2 Chronisch-entzündliche Präkanzerosen

Der **extramammäre Morbus Paget** ist aufgrund des ihn begleitenden Juckreizes leichter unterscheidbar. Er präsentiert sich als scharf begrenzter, solitärer, erosiver oder nässender Plaque, welcher mit zungenförmigen Ausläufern versehen sein kann [28].

Zumeist ist diese Erkrankung auf die Epidermis beschränkt, kann jedoch in Einzelfällen sehr aggressiv und invasiv wachsen und hat das Potential zur lymphogenen Metastasierung [29].



Abbildung 7: Beispiel eines invasiv wachsenden extramammären Morbus Paget im penoscrotalen Bereich [29].

Der **Lichen sclerosus (Balanitis xerotica obliterans)** präsentiert sich als atrophische, hypopigmentierte unter Umständen erosiv, bullöse Läsion. Diese Erkrankung kann zur Ausbildung von Phimosen mit Harnverhalt, schmerzhaften Erektion und sogar Blutungen führen [30].

In Studien wird der Lichen sclerosus bei bis zu 28% der PEKe des Penis als Begleiterscheinung beobachtet. Ob und zu welchem Anteil diese chronische Entzündung zur Entstehung eines CIS beiträgt ist noch nicht geklärt [31].



Abbildung 8: Beispiel eines chronischen Lichen sclerosus der Glans penis [31].

2.5.2 TNM Klassifikation

Im Jahre 2016 wurde die UICC (Union internationale contre le cancer) Tumor-Node-Metastasis (TNM) Klassifikation auf den neuesten Stand gebracht. Die TNM Klassifikation ist die am weitesten verbreitete Staging-Einteilung maligner Tumore. Diese mehrdimensionale Klassifikation beinhaltet Tumorgröße (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M).

Beim Peniskarzinom wurde eine Unterteilung des T1 Stadiums abhängig vom Vorliegen einer lymphovaskulären Ausbreitung hinzugefügt. Weiters wurde die Tumordinfiltration in Corpus spongiosum (T2) und Corpus cavernosum (T3) in eigene T-Staging Gruppen aufgeteilt. Der Grund für diese Trennung ist die signifikant höhere Mortalität der neuen T3 Tumore [32]. Neu ist auch, dass retroperitoneale Lymphknotenmetastasen als extraregionär gewertet werden und deswegen zu den Fernmetastasen zählen.

Klinische Klassifikation

T – Primärtumor	
TX	Keine Aussage über den Primärtumor möglich
T0	Keine Anzeichen eines Primärtumors
Tis	CIS
Ta	Nicht-invasives verruköses Peniskarzinom
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
- T1a	ohne lymphovaskulärer Invasion und nicht schlecht differenziert
- T1b	mit lymphovaskulärer Invasion oder schlecht differenziert
T2	Tumor infiltriert das Corpus spongiosum mit oder ohne Infiltration der Urethra
T3	Tumor infiltriert das Corpus cavernosum mit oder ohne Infiltration der Urethra
T4	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen
N – regionäre Lymphknoten	
NX	Keine Aussage über regionäre Lymphknoten möglich
N0	Keine tastbare oder sichtbare inguinale Lymphknotenvergrößerung
N1	Ein tastbarer, mobiler, unilateraler inguinaler Lymphknoten
N2	Tastbare, mobile, multiple oder bilaterale inguinale Lymphknoten
N3	Fixierte Leistenlymphknoten oder uni- oder bilaterale Beckenlymphknoten

M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Pathologische Klassifikation

pN – regionäre Lymphknoten	
pNX	Keine Aussage über regionäre Lymphknoten möglich
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Eine oder zwei inguinale Lymphknotenmetastasen
pN2	Mehrere unilaterale inguinale Lymphknotenmetastasen oder bilaterale Lymphknotenmetastasen
pN3	Beckenlymphknotenmetastase(n), unilaterale oder bilaterale extranodale Ausbreitung der regionären Lymphknotenmetastasen
G – Histopathologisches Grading	
GX	Keine Aussage über Differenzierung möglich
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	undifferenziert

2.6 Klinik

Das Peniskarzinom präsentiert sich meistens als harte, schmerzlose Erhabenheit auf der Eichel oder dem inneren Blatt der Vorhaut. Bis zu 50% der Patienten verzögern die Diagnosestellung um über ein Jahr aufgrund von Schamgefühlen, persönlichen Ängsten oder Verdrängung.

Der weitere Verlauf zeigt ein stark infiltrierendes Wachstum mit Invasion der Schwellkörper und der Harnröhre. Dies kann zu Harnverhalt und auch Hämaturie führen.

In den meisten Fällen ist das Peniskarzinom von einer chronischen Infektion begleitet.

In extremen Fällen ist bereits der ganze Genitalbereich vom Tumor infiltriert und die normale Morphologie nicht mehr vorhanden (Abbildung 9).

Häufig finden sich tastbare vergrößerte inguinale Lymphknoten. Diese sind jedoch vielmals der chronischen Entzündung zuzuschreiben und benötigen weiterer invasiver Diagnostik für den Ausschluss von Metastasierungen [33].



Abbildung 9: Weit fortgeschrittenes invasives Peniskarzinom.

2.7 Diagnostik & Staging

Das invasive Peniskarzinom ist in den meisten Fällen eine offensichtliche Erkrankung. Allerdings präsentieren sich Präkanzerosen wie auch Tumore in frühen Stadien oft als unscheinbare Läsion die häufig mit harmlosen Pilzkrankungen verwechselt werden und auch dementsprechend lange einer nicht zielführenden Therapie unterzogen werden.

Das häufige Vorliegen von Phimosen erschwert die Diagnosestellung in vielen Fällen. Aufgrund dessen ist eine äußerst präzise physikalische Untersuchung, bei welcher die Vorhaut komplett retrahiert wird, von größter Bedeutung [34].

2.7.1 Diagnostik & Staging des Primärtumors

Zur Diagnosesicherung sollte in jedem Fall zumindest eine Stanzbiopsie des Primärtumors entnommen werden. Eine Verwechslung mit benignen Tumoren oder entzündlichen Vorgängen ist zwar selten, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Hier ist besonders auf die Tiefe der Biopsie zu achten, um eine etwaige Infiltration der tieferen Schichten nicht zu übersehen. In einigen Fällen kann gleich eine Tumorexzision durchgeführt und das ganze Präparat zur histologischen Untersuchung geschickt werden. Da es bei bis zu 90% der Biopsien zur Unterschätzung der Infiltrationstiefe kommt sollte wenn möglich eine Exzision des Tumors erfolgen [27].

Bereits einige Studien konnten zeigen, dass die manuelle Untersuchung des Penis Ergebnisse mit einer bis zu 100 prozentigen Spezifität und Sensitivität mit sich bringt [34]. Hier konnten sowohl der Ultraschall als auch die Magnetresonanztomographie (MRT) keine besseren Ergebnisse erzielen. Allein bei der Abschätzung der Infiltrationstiefe sowie einer fraglichen Infiltration der Corpora cavernosa, des Corpus spongiosum sowie der Urethra war das MRT die sensitivste Staging-Methode, allerdings mit einer höheren Rate an falsch-negativen Resultaten [34]. Des Weiteren kann eine medikamentös induzierte Erektion die Infiltration der Schwellkörper und die am proximal gelegene Ausbreitung des Tumors im MRT noch besser darstellen, was vor allem für eine peniserhaltende Therapie von großer Bedeutung ist [35].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die physikalische Untersuchung des Primärtumors dem Goldstandard entspricht und nur in weit fortgeschrittenen Karzinomen und unklaren Fällen eine Bildgebung notwendig ist [34].

2.7.2 Diagnostik & Staging der Lymphknoten

Als Nächstes folgt die Evaluierung der inguinalen Lymphknoten. Im Zuge der ersten manuellen Untersuchung sollte die Anzahl sowie die Verschiebbarkeit aller vergrößerten Lymphknoten festgehalten werden. Auch hier ist die physikalische Untersuchung bei normalgewichtigen Patienten ausreichend.

Lassen sich bei der Untersuchung vergrößerte Lymphknoten tasten, so ist das Risiko für Lymphknotenmetastasen hoch und es sollte keine Zeit mit einer antibiotischen Therapie verschwendet werden. In unklaren Fällen kann eine ultraschall-gezielte Feinnadelbiopsie mit hoher Spezifität (91%) und Sensitivität (93%) Lymphknotenmetastasen bestätigen [36].

Eine Computertomographie (CT) des Beckens zur Evaluierung einer eventuellen pelvinen Lymphadenopathie sollte veranlasst werden. Alternativ kann hier eine Bildgebung mit der ¹⁸F-DG-PET in Kombination mit einer CT verwendet werden. Dieses nicht invasive diagnostische Hilfsmittel kann mit einer hohen Sensitivität (88,2%) und Spezifität (98,1%) weitere inguinale Lymphknoten darstellen und ebenfalls das Staging der pelvinen Lymphknoten übernehmen [37].

Das chirurgische Staging wird in Kapitel 2.9.2 behandelt.

Sind keine vergrößerten Lymphknoten tastbar, so wird je nach persönlichem Risiko (siehe Kapitel 2.9.1) einer Metastasierung entweder ein chirurgisches Staging herangezogen, oder bei sehr niederem Risiko unter regelmäßigen Kontrollen abgewartet. Bildgebende Methoden, wie Ultraschall, CT und MRT, spielen in der Diagnostik von Lymphknotenmetastasen eine untergeordnete Rolle. Hohe Raten an falsch-negativen Ergebnissen und die aufgrund der beschränkten Auflösung unzuverlässige Detektion von Mikrometastasen sind die Gründe weshalb die klassische Bildgebung beim Lymphknoten-Staging keinen Mehrwert bringt [38].

Zum Ausschluss von Fernmetastasen werden bei einem positiven Lymphknotenstatus Staging-CT Untersuchungen des Bauchs und Beckens, sowie ein Thorax-Röntgen empfohlen. Alternativ können auch mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Kombination mit einer CT Fernmetastasen gefunden werden. Zusätzlich sollte bei Knochenschmerzen eine Knochenszintigraphie durchgeführt werden [39].

Beim jetzigen Stand der Wissenschaft gibt es noch keine sicheren Tumormarker für das Peniskarzinom [9].

2.8 Therapie des Primärtumors

Das Ziel der operativen Therapie sollte immer die komplette Entfernung des Tumors bei größtmöglichem Erhalt des Penis sein. Hier ist neben onkologischer Sicherheit besonders auf die Aspekte Ästhetik und Funktion zu achten, da diese Faktoren große Auswirkungen auf die Psyche der Patienten haben kann [40].

Ein intraoperativer Sicherheitsabstand von 0,5 Zentimetern gilt als ausreichend und muss unbedingt eingehalten werden [41].

Die Tumorfreiheit des Resektionsrandes muss in jedem Fall nachgewiesen werden. Die Wahl des operativen Eingriffes ist abhängig vom klinischen Tumorstadium, der Lokalisation, sowie dem Willen des Patienten.

2.8.1 Therapie des CIS

Ist der Tumor auf die Vorhaut begrenzt, reicht oft eine totale Zirkumzision für ein onkologisch sicheres Ergebnis.

Wenn die Eichel betroffen ist gibt es eine größere Auswahl an Therapiemöglichkeiten.

Das CIS bildet eine Ausnahme von der Regel, da es hier auch eine Möglichkeit zur Anwendung von topischer Chemotherapie gibt. Als First-line Medikamente kommen Imiquimod, ein Immunmodulator der bei der Therapie von Erkrankungen wie der aktinischen Keratose oder Feigwarzen Anwendung findet, oder 5-Fluorouracil (5-FU), einem Zytostatikum mit weitem Indikationsfeld in der Karzinomtherapie, in Frage. Bis zu 57 Prozent der CIS sprechen auf die Therapie an, jedoch kann bei 29,5 Prozent keine Verbesserung der Situation erreicht werden [42].

Auch eine Abtragung mittels Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Lasers (Nd:YAG) ist bei CIS möglich. Mit seiner begrenzten Eindringtiefe von drei bis sechs Millimetern und seiner relativ hohen Rezidivrate von über 25 Prozent ist die Laserablation nicht die Therapie der Wahl und nur von geübten Chirurgen anzuwenden [43].

Das Glans-Resurfacing mit anschließender Spalthautdeckung ist ein wesentlich invasiverer Eingriff mit ausgezeichneten Ergebnissen bezüglich Ästhetik und Funktion des Penis. Allerdings sind bei bis zu 28 Prozent weitere chirurgische Eingriffe aufgrund von positiven Resektionsrändern notwendig (erneutes Resurfacing, Glansektomie) [44].

2.8.2 Therapie des invasiven Peniskarzinoms T1a – T4

Beim invasiven Peniskarzinom steht die peniserhaltende Therapie im Vordergrund.

Die Auswahl der chirurgischen Therapieoptionen hängt stark von der Lokalisation und Infiltrationstiefe des Tumors ab. So kann eine Zirkumzision bei einem auf die Vorhaut begrenzten Tumors ausreichen. Bei gegebener tiefer Infiltration muss jedoch häufig auf eine partielle oder totale Penektomie zurückgegriffen werden [9].

In allen Fällen sollte zusätzlich eine Zirkumzision durchgeführt werden um das Rezidivrisiko zu minimieren.

Für Tumore T1a (G1, G2,) gibt es eine Reihe möglicher Therapieoptionen. Bei kleinen Malignitäten reicht oft eine großzügige Exzision in Kombination mit einer Zirkumzision aus. Hier können durch den Sicherheitsabstand sehr niedrige Rezidivraten erreicht werden. Alternativ ist in erfahrenen Zentren eine laserchirurgische Abtragung der Läsion in Betracht zu ziehen (siehe 2.8.4).

Ein etwas aufwändigerer chirurgischer Eingriff ist die Rekonstruktion der Eichel. Hierbei wird die Eichel in vier Quadranten aufgeteilt und das Epithelium zusammen mit dem Subepithelium von der Lamina Spongiosa der Eichel entfernt. Dies erfolgt vom Meatus penis bis zum Sulcus coronarius glandis. Zur Defektdeckung wird Spalthaut vom Oberschenkel entnommen und auf der Eichel vernäht. Dieser Eingriff findet vor allem bei großflächigen, nicht infiltrierenden und auf die Glans penis beschränkten Karzinomen Anwendung. Die Eichelrekonstruktion erzielt, als Alternative zur partiellen Penektomie, sehr gute Ergebnisse hinsichtlich der Ästhetik und der Funktion des operierten Glieds. Lokale Rezidivraten von vier Prozent bestätigen die onkologische Sicherheit des Eingriffes sowie des intraoperativen fünf Millimeter Sicherheitsabstandes [45].

In schwerwiegenderen Fällen des T1a Tumors muss an eine totale Glansektomie mit oder ohne anschließende Versorgung mit Spalthaut gedacht werden. Zur Wiederherstellung von Funktion und Aussehen besteht die Möglichkeit der plastischen Rekonstruktion der Eichel. Die Glansektomie erreicht ebenfalls sehr gute Ergebnisse bezüglich onkologischer Sicherheit mit Rezidiven in nur sechs Prozent der Fälle [46]. Des Weiteren können durch eine breitere Indikationsstellung der Glansektomie die Zahl der partiellen und totalen Penektomien reduziert werden und somit einem „Overtreatment“ des Peniskarzinoms, und der damit verbundenen psychosexuellen Morbidität, entgegengesteuert werden.

Falls ein chirurgischer Eingriff nicht möglich oder erwünscht ist, kann alternativ die Radiotherapie, entweder als externe Bestrahlung, oder Brachytherapie zum Einsatz kommen.

Diese Option ist jedoch auf Läsionen mit einer Größe kleiner als vier Zentimeter beschränkt [47].

Invasive Tumore (T1b, T2) die ausschließlich die Glans penis infiltrieren, werden in erster Linie glansektomiert. Auch hier kann zur Verbesserung der Heilung und Ästhetik Spalthaut verwendet werden. Alternativ kann eine Strahlentherapie in Betracht gezogen werden, jedoch darf auch hier die Läsion die Größe von vier Zentimetern nicht überschreiten. Die Komplikationsrate der Radiotherapie übersteigt allerdings das Risiko der chirurgischen Therapie. Hat der Tumor bereits die Grenzen der Glans überschritten muss in den meisten Fällen auf eine partielle Penektomie zurückgegriffen werden um die onkologische Tumorfreiheit zu sichern [46].

Bei Tumoren (T3), welche die Corpora cavernosa infiltrieren, hilft in leichteren Fällen eine partielle Penektomie. Dies ist, wenn möglich, einer totalen Penektomie vorzuziehen (Die operativen Techniken dieser Eingriffe werden in 2.8.6 ausgeführt). Bei diesem, wesentlich invasiverem, Eingriff wird neben der kompletten Entfernung des Glieds eine perineale Boutonniere angelegt. Die damit verbundenen Probleme beim Urinieren sowie die verlorene Möglichkeit zur Intimität stellen eine nicht zu unterschätzende psychische Belastung dar. Zur Lösung dieses Problems beschäftigen sich einige hochspezialisierte plastische Chirurgen mit der Penisrekonstruktion. Hierbei wird meist ein freier Haut-Lappen, zum Beispiel der A. radialis, um einen Katheter in der entsprechenden Länge vernäht und anschließend anastomosiert, verwendet [48].

Tumore (T4), welche bereits die anliegenden Strukturen infiltrieren, sollten mit einer neoadjuvanten Chemotherapie vorbehandelt werden, da sonst keine Aussicht auf eine Heilung und ein Überleben besteht. Bei Therapieansprechern wird darauf hin im Zuge einer erweiterten totalen Penektomie das komplette kanzerogene Gewebe entfernt und damit bei einigen Patienten ein Langzeitüberleben ermöglicht [49].

Alternativ können Patienten im palliativen Setting eine Radiotherapie in Anspruch nehmen.

Tumorrezidive werden wie Primärtumore diagnostiziert und ebenso den entsprechenden Therapien zugeführt [9].

2.8.3 Radiotherapie des Peniskarzinoms

Aufgrund der verheerenden psychischen Auswirkungen einer teilweisen oder kompletten Penektomie, wollen einige Patienten eine Alternative zur chirurgischen Therapie. Die Radiotherapie bei Peniskarzinomen wird relativ erfolgreich bei Läsionen unter vier Zentimetern eingesetzt. Dies trifft vor allem auf Tumore des T1 bis T2 Stadiums zu.

Die Brachytherapie, mit oder ohne äußere Bestrahlung, ist die Applikationsart der Wahl. Es werden je nach Größe des Tumors Strahlungsquellen in Form von Nadeln durch die Glans penis mit einem Sicherheitsabstand von fünf bis zehn Millimetern zur makroskopischen Tumorgrenze gestochen und jeweils oberhalb und unterhalb des Penis mit Platten fixiert. Des Weiteren wird ein Katheter in die Urethra eingeführt um diese nicht zu verletzen. Um das gesunde Gewebe, besonders die Urethra, zu schützen wird eine low-dose-rate von 2 Gray pro Stunde bis zum Erreichen der Zieldosis von 60 Gray angewendet [50].

Die Brachytherapie zeigt eine hohe Organerhaltungsrate von 88 Prozent nach 5 Jahren, sowie eine therapiebezogene 5-Jahres-Überlebensrate (JÜR) von 83,6 Prozent [51].

Die häufigsten Komplikationen der Brachytherapie sind durch die direkte Einwirkung der Strahlung entstehende Weichteilnekrosen (12%), Urethralstenosen (20 – 35%) und Meatusstenosen (>40 %). Die Schwere dieser Komplikationen und die damit verbundenen teilweise großen Folgeoperationen stellen große Probleme der Radiotherapie dar.

Die Rezidivrate nach Brachytherapie ist mit zehn bis 30 Prozent wesentlich höher als die der chirurgischen Alternativen [9].

Aufgrund der Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen und Rezidiven ist, vor allem in den ersten Monaten nach der Radiotherapie, eine besonders engmaschige Kontrolle der Patienten wichtig.

Insgesamt kann die Radiotherapie als eine Alternative zur chirurgischen Therapie, vor allem bei Peniskarzinomen des Stadiums T1 und T2, gesehen werden [51].

2.8.4 Lasertherapie des Peniskarzinoms

In der Lasertherapie des Peniskarzinoms finden hauptsächlich zwei Laser ihre Anwendung. Auf der einen Seite der Nd:YAG Laser und auf der anderen Seite der CO₂ Laser.

Die Anwendung des **CO₂ Lasers** beschränkt sich auf CIS und Tumore mit T1-Staging. Bei stark exophytisch wachsenden Tumoren (CIS, T1) kann eine neoadjuvante Chemotherapie verwendet werden. In einer groß angelegten Studie mit 224 Probanden konnte eine Rezidivrate von 14,1 Prozent (nach 5 Jahren) und 17,5 Prozent (nach 10 Jahren) erreicht

werden. Weiters war bei Misserfolg eine anschließende partielle oder totale Penektomie bei nur neun Probanden (4%) notwendig [52].

Die Ergebnisse des **Nd:YAG – Lasers** weisen wesentlich höhere Rezidivraten auf. Eine Studie mit 53 Probanden konnte bei 42 Prozent Rezidive nachweisen, von denen allerdings die meisten erst nach über 4 Jahren auftraten und somit als Peniskarzinome de novo argumentiert werden können. Auch der Anteil der Rezidive die einer partiellen Penektomie unterlaufen mussten liegt bei dieser Studie bei 11,4 Prozent und damit etwas höher als beim CO₂ Laser [53].

Bei beiden Laserarten wurde das onkologische Ergebnis und besonders das Langzeitüberleben von den lokalen Rezidiven nicht negativ beeinflusst. Für eine Behandlung mit dem Laser sprechen das kosmetische und funktionelle Ergebnis, sowie die geringe Invasivität.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Lasertherapie in geübten Zentren eine validierte Therapiealternative zur Chirurgie bei oberflächlichen Tumoren bietet.

2.8.5 Chemotherapie des Peniskarzinoms

Zurzeit gibt es aufgrund der sehr niedrigen Inzidenz keine randomisierten prospektiven Medikamenten-Studien zur Chemotherapie des Peniskarzinoms. Somit erfolgt die Chemotherapie des Peniskarzinoms rein empirisch aus dem gewonnenen Wissen der Tumore, die eine große Ähnlichkeit dem PEK des Penis aufweisen (Cervix, Vulva, Oropharynx).

Prinzipiell kommt die Chemotherapie erst bei Tumoren mit metastasierten Lymphknoten zum Einsatz. Für Peniskarzinome im Stadium pN1 sind keine Daten vorhanden, weshalb in solchen Fällen auch keine Chemotherapie empfohlen werden kann [9].

Eine adjuvante Chemotherapie bei Karzinomen kann bei den Lymphknotenstadien pN2 bis pN3 nach radikaler ILA eingesetzt werden.

Die klassische Dreifach-Kombinationen mit Bleomycin, Methotrexat und Cisplatin konnte nur moderate Erfolge in der adjuvanten Chemotherapie erzielen, welche oft von ihrer Toxizität überschattet wurden. Die vor allem pulmonale Schädlichkeit bei älteren Patienten ist auf den Wirkstoff Bleomycin zurückzuführen [54].

Eine Verbesserung der Toxizität brachte die adjuvante Gabe einer Kombination aus Cisplatin und 5-FU.

Weitaus bessere Ergebnisse konnten mit Cisplatin, 5-FU mit Taxanen wie Paclitexal oder Docetexal erzielt werden. Mit diesem Therapieansatz konnten sogar schon komplette Remissionen histologisch nachgewiesen werden [54].

Alle heutzutage angewendeten chemotherapeutischen Regime haben ihre enttäuschend niedrigen Ansprechraten gemeinsam. Auch in den besten Zentren profitieren weniger als ein Drittel der Patienten von der Chemotherapie [55].

Patienten mit einem Lymphknotenstatus N3 können durch chirurgische Maßnahmen allein keine Heilung erhoffen, weshalb hier unter anderen die oben genannten Chemotherapeutika neoadjuvant eingesetzt werden. In einzelnen Fällen kann hierdurch ein Downgrading des Lymphknotenstatus erreicht werden und eine anschließende operative Therapie durchgeführt werden.

2.8.6 Operations-Technik: partielle und totale Penektomie

Das Ziel der partiellen Penektomie ist der Erhalt der Ausscheidungsfunktion mit gerichtetem Strahl sowie die Funktion als Sexualorgan.

Nach vorrausgegangener Desinfektion des Operationsgebiets wird der tumortragende Penisteil mit einem Kondom oder Handschuh bedeckt, sodass der potentiell infektiöse Tumor das Operationsgebiet nicht kontaminiert. Zur weiteren Infektionsprophylaxe wird perioperativ ein Antibiotikum einmalig verabreicht. Ein Tourniquet kann zur Minderung der Blutung angelegt werden. Der Resektionsrand wird mit einem Sicherheitsabstand von fünf Millimeter markiert.

Anschließend wird eine zirkuläre Inzision gesetzt und das dorsale Gefäß – Nervenbündel ligiert und durchtrennt. Als nächsten Schritt wird das Corpus spongiosum freipräpariert und vom Rest des Penis gelöst. Vorsichtig werden nun die beiden Corpora cavernosa und ungefähr einen Zentimeter distal davon das Corpus spongiosum samt Urethra abgesetzt. Dieser zusätzliche Abstand wird später der Evertierung der Urethra dienen.

Die Enden der Corpora cavernosa werden mittels Naht versorgt. Daraufhin wird die Urethra nach vorangegangener Spatulierung zur Vorbeugung einer Stenose bei zwölf Uhr inzidiert. Die Haut über den Corpora cavernosa wird zugenäht und anschließend die Urethra evertierend an die Schafthaut genäht.

Alternativ kann bei Wunsch auch durch Spalthaut eine Eichel rekonstruiert werden [43,56].

Falls das Peniskarzinom weit fortgeschritten infiltrierend gewachsen ist, muss auf eine totale Penektomie mit perinealer Boutonniere zurückgegriffen werden. Hierbei wird nach selbiger Patientenvorbereitung ein zirkulärer Hautschnitt um die Basis des Penis gewählt. Die Subkutis wird bis auf die Buck'sche Faszie durchtrennt. Der Aufhängeapparat des Penis wird

mittels Zug am Penis gespannt und einzeln die Ligamenta (Ligg.) suspensoria und Ligg. fundiforme ligiert und abgetrennt. Im nächsten Schritt wird die Urethra von den Corpora cavernosa gelöst und durchtrennt. Hier gilt es einen Sicherheitsabstand von zwei Zentimetern zum Karzinom einzuhalten. Die durchtrennte Urethra wird katheterisiert. Anschließend erfolgt die Mobilisation der beiden Crura penis vom unteren Schambeinast. Mit Hilfe von Durchstechungsligaturen wird eine Blutung bei der Durchtrennung verhindert. Der Penis samt Karzinom ist nun entfernt und kann zur histologischen Untersuchung geschickt werden.

Für das Urethrostoma wird mit einer Klemme ein ungefähr eineinhalb Zentimeter großes Hautareal gespannt und dann kreisrund ausgeschnitten. Die Urethra wird durch den entstandenen Defekt gezogen. Es folgt die Spatulierung der Harnröhre um beim evertierenden Annähen mittels Einzelknopfnähten Stenosen oder Strikturen zu vermeiden. Abschließend werden die Wundränder, beginnend bei der Raphe scroti, vernäht. Vor dem endgültigen Wundverschluss wird eine Wunddrainage eingelegt.

2.9 Management der regionären Lymphknoten

30 bis 60 Prozent aller Patienten mit Peniskarzinomen haben vergrößerte Lymphknoten. Von diesen sind allerdings nur in etwa die Hälfte Lymphknotenmetastasen, der Rest der Lymphknotenschwellungen sind auf begleitende Entzündungsvorgänge zurückzuführen. Weiters sind bei bis zu 25 Prozent aller klinisch negativen Lymphknoten Mikrometastasen zu finden [57]. Diese zuverlässig zu diagnostizieren stellt das größte Problem des Lymphknoten-Stagings dar.

Das Problem der Mikrometastasen wird deutlich, wenn man sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten der frühen, prophylaktischen Lymphadenektomie (84%) und die der späten Lymphadenektomie (35%) nach lokaler Metastasierung anschaut [58]. Dieses

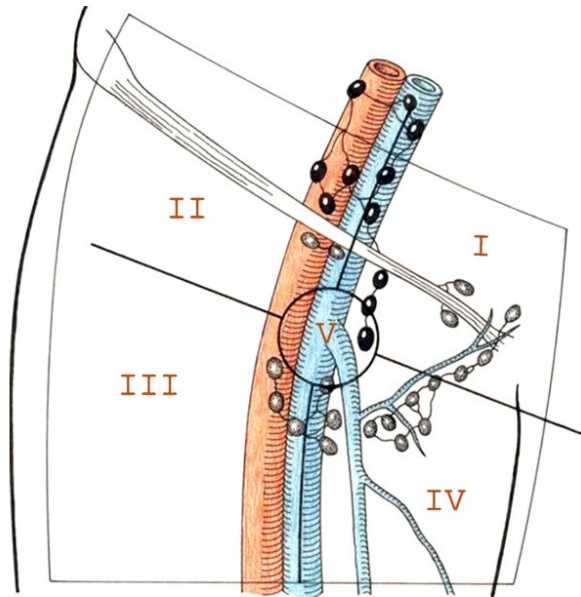


Abbildung 10: Die fünf Zonen der Lymphdrainage nach Daseler [90]. Diese ergeben sich aus einer horizontalen und vertikalen Achse durch die Fossa Ovalis. I = medial superior, II = lateral superior, III = lateral inferior, IV = medial inferior, V = zentral

Risiko muss mit den teils starken Komorbiditäten einer inguinalen Lymphadenektomie (ILA) abgewogen werden sowie mit dem aufgeklärten Patienten besprochen werden [9]. Die regionären Lymphknoten des Penis befinden sich im Inguinalbereich. Dieser wird klassischer Weise in fünf Zonen nach Daseler (Abbildung 10) aufgeteilt. Der Wächterlymphknoten befindet sich meistens in der medial – superior Zone [57].

Skip-Lesions können zu unerkannten Metastasen führen, da hierbei die Metastasierung nicht entlang des physiologischen Lymphabflusses erfolgt, sondern einzelne Lymphknotenstationen ausgelassen werden können. Dies kann soweit führen, dass selbst bei einer invasiven Staging-Methode, wie der modifizierten ILA, eventuell Metastasierungen übersehen werden und ein falsch-negatives Resultat die Folge ist.

Wenn Lymphknoten außerhalb des Beckenbereiches metastasiert sind spricht man von einem systemischen Befall.

Die Therapie der Wahl bei histologisch bestätigten Lymphknotenmetastasen ist die radikale ILA. Sind die Lymphknoten jedoch fixiert (pN3) kann eine neoadjuvante Chemotherapie mit darauffolgender ILA die Prognose verbessern.

2.9.1 Management der klinisch negativen inguinalen Lymphknoten

Eine exakte physikalische Untersuchung des inguinalen Bereichs ist die Basis des Lymphknoten-Stagings. Bei klinisch negativen inguinalen Lymphknoten liegen noch immer in einem Viertel der Fälle Mikrometastasen vor. Weitere bildgebende Verfahren sind in diesem Fall nicht sinnvoll und sollten nur bei stark übergewichtigen Patienten, bei welchen eine gründliche physikalische Untersuchung nicht zuverlässig ist, eingesetzt werden. Das weitere Vorgehen bei negativen inguinalen Lymphknotenstatus ist stark abhängig von den Risikofaktoren der Patienten. Eine deutsche Studie konnte einen positiven klinischen Lymphknotenstatus, schlechte Differenzierung (G2/G3) und Infiltrationsmuster (retikulär) als statistisch signifikante Risikofaktoren für Lymphknotenmetastasen feststellen [59]. Hierzu empfehlen die Guidelines der European association of Urology (EAU) ein weiteres invasives Lymphknoten-Staging (modifizierte ILA, dynamische Sentinel-Lymphknoten-Biopsie) bei klinisch negativen Lymphknoten für Patienten mit intermediate risk (pT1, G2) und high risk (pT1, G3 und höhere Stadien der Primärläsion) durchzuführen [9].

2.9.2 Management der klinisch positiven inguinalen Lymphknoten

Bei klinisch positiven Lymphknoten sollten bei der physikalischen Untersuchung beidseits Anzahl und Verschieblichkeit festgehalten werden.

Wie bereits erwähnt ist die falsch-positiv-Rate bei tastbaren inguinalen Lymphknoten je nach Tumorstadium bis zu 50 Prozent weshalb die rein physikalische Untersuchung nicht ausreicht. Auch andere bildgebende Verfahren können keine zufriedenstellenden Ergebnisse liefern.

Bis heute gilt das chirurgische Lymphknoten-Staging entweder mittels dynamischer Sentinel-Lymphknoten-Biopsie oder modifizierter ILA als zuverlässigste Methode zur Diagnosestellung von Lymphknotenmetastasen bei klinisch positiven Lymphknoten. Werden Lymphknotenmetastasen histologisch verifiziert, ist eine ipsilaterale radikale ILA durchzuführen, sowie zumindest ein invasives Lymphknoten-Staging der kontralateralen Seite. Dieser Eingriff bringt eine hohe Rate an Komplikationen mit sich und hat eine nicht zu unterschätzende Morbiditätsrate. Häufigere Komplikationen sind unter anderem Lymphödeme, Wundrandnekrosen und Wundinfektionen [60].

Mit dem Ziel die Morbidität der radikalen ILA zu senken wurden einige Modifikationen vorgeschlagen. Mithilfe eines kleineren Hautschnittes, einem kleineren Resektionsgebietes, Erhalt der V. saphena magna und keiner Reposition des M. sartorius kann diese Methode die Morbidität stark senken [61].

Eine Ausnahme sind fixierte Lymphknoten mit einem klinischen N3 Staging. Die Fixierung dieser Lymphknoten ist Folge des invasiven extranodulären Wachstums der Metastase und benötigt somit keiner histologischen Verifizierung. Sie haben eine besonders schlechte Prognose und eine Heilung durch einen chirurgischen Eingriff allein kann nicht erhofft werden. In diesen Fällen kommt eine neoadjuvante Chemotherapie zum Einsatz, welche, bei Therapieansprechen, von einer radikalen ILA gefolgt wird. Mit dieser Behandlung kann ein Langzeitüberleben bei 37% der Patienten erzielt werden [9].

2.9.3 Chirurgisches Lymphknoten-Staging

Die **ultraschall-gezielte Feinnadelbiopsie** hat in den letzten Jahren an Bedeutung verloren. In der Sonographie sind Größe, Hypoechogenität, sowie eine heterogenes Erscheinungsbild verdächtig auf Metastasen [57]. Die beschränkte Auflösung der Ultraschallgeräte führt dennoch unweigerlich zu einer schlechten Sensitivität (39%) dieser Diagnostikmethode, vor allem bei Mikrometastasen [62]. Selbst bei suspekten Lymphknoten können Metastasen bei der Biopsie verfehlt werden, was zu falsch-negativen Ergebnissen führt.

Einige Autoren empfehlen die Feinnadelbiopsie als ersten diagnostischen Schritt anzuwenden um dadurch die Anzahl der dynamischen Sentinellymphknotenbiopsien zu senken, denn im Falle eines positiven Ergebnisses folgt als nächster Schritt die therapeutische ILA [62].

Die **dynamische Sentinellymphknotenbiopsie** ist eine vielversprechende minimalinvasive Methode. Am Vortag der Operation wird das radioaktive Technetium-99m in das Tumorgebiet gespritzt. Vorzugsweise wird noch Methylthioniumchlorid dazu gemischt, welches den Sentinel-Lymphknoten blau anfärbt und ihn somit wesentlich leichter erkennbar macht. Mit Hilfe eines Gammastrahlendetektors wird intraoperativ der Sentinel-Lymphknoten auffindig gemacht. Die Vorteile dieses Eingriffes sind die wesentlich geringere Invasivität sowie geringere Komplikationsrate im Vergleich mit der modifizierten ILA. Die falsch-negativ Rate dieser Diagnostik wird jedoch mit drei bis 22 Prozent relativ hoch beschrieben [43,63].

Der Gold-Standard des Lymphknoten-Stagings ist die **modifizierte ILA** nach Catalona, denn nur mit ihr können auch Mikrometastasen zuverlässig diagnostiziert werden. Bei diesem Eingriff werden die oberflächlichen und die tiefen Lymphknoten der Fossa ovalis, wie in Abbildung 11: Anatomie der ILA: Operationsgebiet der ILA. In Gelb gehalten das Dissektionsgebiet der modifizierten ILA nach Catalona. Gelb plus rot ergibt das Operationsgebiet der radikalen ILA. Basierend auf der anatomischen Darstellung der Regio

inguinaleis aus Gray's Anatomy, Lea und Febinger 1918, Philadelphia, USA [65] dargestellt, entfernt und im Schnellschnitt histopathologisch untersucht. Bei einem positiven Ergebnis erfolgt die radikale ILA der ipsilateralen Seite.

2.9.4 Lymphknotenmetastasen des Beckens

Der Lymphabfluss des Penis erfolgt über die inguinalen Lymphknoten zu den pelvinen Lymphknoten und niemals auf direktem Weg. Weiters gibt es kein Kreuzen von Lymphbahnen von einer auf die andere Seite.

Die Anzahl der metastasierten inguinalen Lymphknoten, deren Durchmesser und ihre extranodale Ausbreitung sind signifikante Prädiktoren von Metastasen in den Beckenlymphknoten [64].

Patienten mit drei oder mehr befallenen inguinalen Lymphknoten haben ein 4,77-fach erhöhtes Risiko auf pelvine Lymphknotenmetastasen, sowie ein zusätzliches 2,53-fach erhöhtes Risiko bei einem Lymphknotendurchmesser über drei Zentimeter [64].

Metastasen in den Lymphknoten des Beckens sind ein negativer prognostischer Faktor. Sind nicht nur die inguinalen Lymphknoten, sondern auch die Beckenlymphknoten befallen sinkt das 5-Jahre krebsspezifische Überleben von 71 Prozent auf 33,2 Prozent.

In Zusammenschau der dazu durchgeführten Studien stellt die EAU die Indikation der ipsilateralen pelvinen Lymphadenektomie bei mehr als zwei, oder einer fixierten inguinalen Lymphknotenmetastasen (pN3) [9].

2.10 Die inguinale Lymphadenektomie

Die ILA ist der wichtigste Eckpfeiler bei der Therapie invasiver Peniskarzinome. Die Prognose der unbehandelten Metastasen ist schlecht und nur die radikale Entfernung aller Metastasen kann das weitere Überleben ermöglichen. Da jedoch die radikale ILA mit einer sehr hohen Komplikationsrate von 84 Prozent verbunden ist muss die Indikation genau geprüft werden [63].

2.10.1 Operations-Technik: ILA

Die Operation erfolgt unter Vollnarkose. Der Patient wird auf den Rücken gelagert, seine Beine leicht nach außen rotiert und die Hüfte hyperextendiert. Perioperativ erfolgt eine einmalige Antibiotikaprophylaxe.

Der Hautschnitt erfolgt ungefähr drei Zentimeter distal des und parallel zum Leistenband. Die horizontale Schnittführung ist der natürlichen Gefäßversorgung der Haut am ähnlichsten, sodass das postoperative Risiko von Wundrandnekrosen niedriger ist.

Die Grenzen der radikalen ILA sind wie folgt: proximal begrenzt das Leistenband das Operationsgebiet, distal wird bis zum Adduktorenkanal reseziert, medial bis zum M. adductor longus, lateral bis zum M. sartorius, in der Tiefe begrenzen die Fascia lata, die Femoralgefäße, sowie der M. pectineus das Resektionsgebiet. Die quer durch das Operationsgebiet verlaufende V. saphena magna wird ligiert und durchtrennt.

Die Technik des „Sartorius muscle flap“, welche bereits 1948 von Dr. Baronofsky beschrieben wurde wird in den aktuellen Leitlinien der EAU nicht mehr empfohlen.

Der N. femoralis befindet sich unterhalb der Fascia lata und sollte deshalb während des gesamten Eingriffs nicht einsehbar sein.

2.10.2 Operations-Technik: modifizierte ILA

Die radikale ILA ist sehr invasiv und komplikationsreich, weshalb 1988 von Catalona eine modifizierte ILA beschrieben wurde. Hier wird das Resektionsgebiet deutlich verkleinert. Die Grenzen bilden nun die V. saphena magna sowie die V. epigastrica superficialis. Es wird nach medial reseziert. Die Theorie dahinter ist, dass in diesem Gebiet der Lymphabfluss zuerst erfolgt und somit auch die ersten Metastasierungen hier stattfinden. Ein besonderes Augenmerk wird auf die Lymphknoten im tiefen Bereich des Hiatus saphenus gelegt.

Das resezierte Präparat wird mittels Schnellschnittdiagnostik untersucht und im Falle eines positiven histologischen Befundes wird die radikale ILA durchgeführt. Durch Schonung des M. sartorius, der V. saphena magna sowie des kleineren Resektionsgebietes ist die modifizierte ILA wesentlich komplikationsärmer als die radikale ILA.

Es folgt die genaue Inspektion der Wundränder um eventuell minderdurchblutete Hautareale auszuschneiden und damit spätere Wundrandnekrosen zu vermeiden.

Bevor die Operationswunde verschlossen wird sollte eine Lymphdrainage eingelegt werden.

Um den Lymphabfluss zu fördern und Lymphocelen, sowie Lymphödeme vorzubeugen, wird das Tragen von elastischen Stützstrümpfen empfohlen.

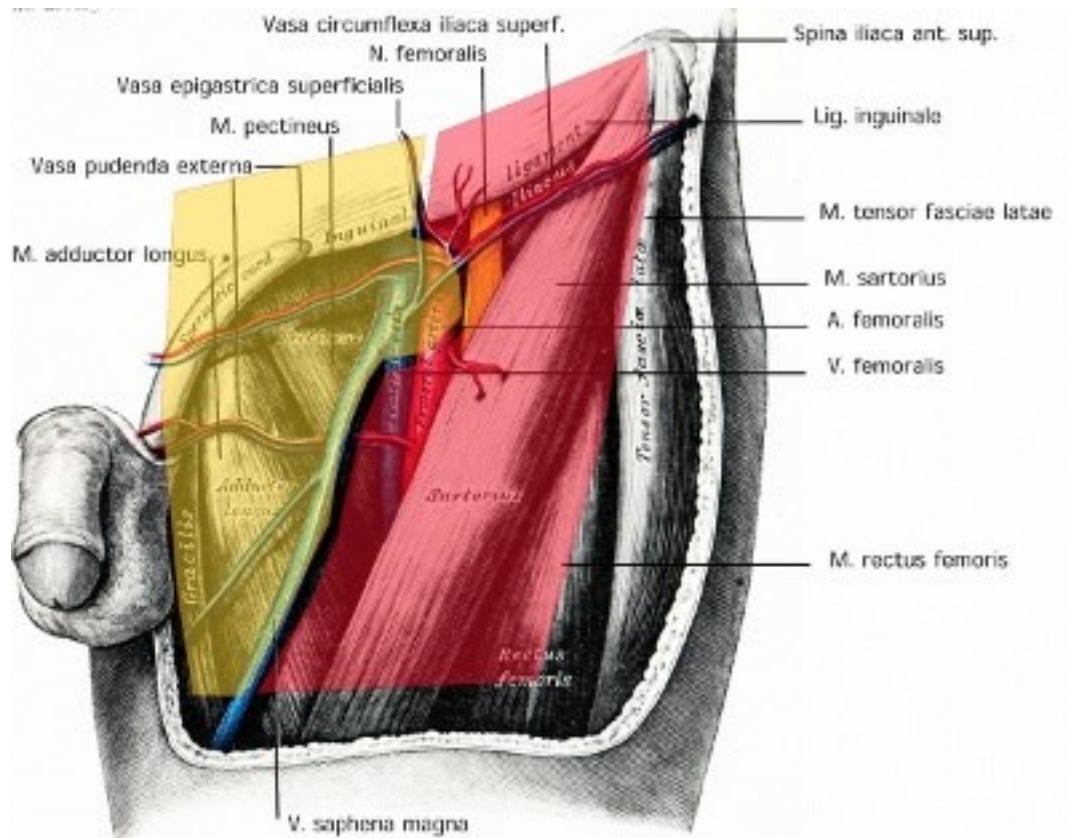


Abbildung 11: Anatomie der ILA: Operationsgebiet der ILA. In Gelb gehalten das Dissektionsgebiet der modifizierten ILA nach Catalona. Gelb plus rot ergibt das Operationsgebiet der radikalen ILA. Basierend auf der anatomischen Darstellung der Regio inguinaleis aus Gray's Anatomy, Lea und Febinger 1918, Philadelphia, USA [65].

2.10.3 Komplikationen der ILA

Die ILA ist ein wichtiger Eckpfeiler der Therapie des metastasierten Peniskarzinoms. Die historisch hohen Komplikationsraten von bis zu 100 Prozent konnten mit der Verbesserung der Sterilitätsstandards, prophylaktischer antibiotischer Abschirmung und Optimierung der postoperativen Versorgung in aktuellen Studien auf 54,4% bis 58% reduziert werden [66],[67].

Allen voran stellt das **Lymphödem** der unteren Extremität, welche als natürliche Folge der radikalen Entfernung des gesamten lymphatischen Gewebes auftritt, die wichtigste Komplikation der ILA dar. Das Resultat dieser Häufigkeit ist, dass viele Zentren diese Komplikation nur in schwerwiegenden Fällen dokumentieren und somit keine exakten Aussagen getroffen werden können.

Bevor wir näher auf die Komplikationen eingehen muss gesagt werden, dass in einigen Studien nicht zwischen radikaler und modifizierter ILA unterschieden wird, sodass es auch hier zu großen Diskrepanzen kommt. Das vordergründige Ziel der modifizierten ILA ist ein

intakter Lymphabfluss, sodass es zu einer geringeren Zahl an Komplikationen, insbesondere des Lymphödems kommen soll.

Die meisten Studien unterscheiden leichtere (Clavien-Dindo I) von schwerwiegenden (Clavien-Dindo II-IV) Komplikationen mit Hilfe der Clavien-Dindo Klassifikation. Diese von Dindo modifizierte Klassifikation Claviens ermöglicht eine allgemeine Objektivierung von Komplikationen chirurgischer Eingriffe [68]. In einer groß angelegten Datenanalyse konnte die Nützlichkeit der Clavien-Dindo Klassifikation bei postoperativen Komplikationen der ILA aufgezeigt werden, sodass auch wir diese Klassifikation in unsere Studie miteinbeziehen [69].

Klasse	Definition
I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne den Einsatz von medikamentöser Therapie oder chirurgischer, endoskopischer und radiologischer Intervention; Diese Klasse beinhaltet auch Wundinfektion, welche am Patientenbett eröffnet werden
II	Einsatz von medikamentöser Therapie sowie Bluttransfusionen und totaler parenteraler Ernährung
III	Einsatz von chirurgischer, endoskopischer, radiologischer Intervention
-IIIa	Intervention ohne Vollnarkose
-IIIb	Intervention unter Vollnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen die einer intensivmedizinischer Betreuung benötigen
-IVa	Einzelorganversagen (Dialyse inkludiert)
-IVb	Multiorganversagen
V	Tod des Patienten

Tabelle 3: Clavien – Dindo Klassifikation für Komplikationen chirurgischer Eingriffe [68].

Die weiteren Komplikationen der ILA wurden relativ einheitlich aufgezeichnet. Die **Wundinfektion** macht den größten Teil der sowohl leichten (34,8%) als auch der schweren (22,1%) Komplikationen aus [69]. Als schwere Wundinfektionen wurden jene definiert, welche einer intravenösen Gabe von Antibiotika bedurften. In aktuelleren Studien erlitten 22,8% bis 43% der Patientin Wundinfektionen, wobei hier nicht zwischen leichter und schwerer Komplikation unterschieden wurde [66],[67].

Die Bildung eines **Seroms** wird mit einem prozentuellen Anteil von 24% bis 26,5% aller Komplikationen als zweithäufigste Komplikation beschrieben [69],[67]. Andere Autoren

stecken das Serom und die Lymphocele in eine Schublade, wiederum andere geben keine Angabe zum Serom.

Die **Lymphocele** spielt mit 10,4% der leichten (watchful waiting) und 3,3% der schweren (Punktion durchgeführt) Komplikation eine nicht zu unterschätzende Rolle, da sie durch Bewegungseinschränkungen zu einer Minderung der „Quality of life“ mit sich führen kann [69].

Andere schwerwiegende Komplikationen, wie die **Venenthrombosen und Pulmonalarterienembolie**, spielen mit 0,6% der schwerwiegenden Komplikationen keine übergeordnete Rolle und sind auch nicht spezifisch für die ILA, weshalb sie hier keine weitere Behandlung erfahren [69].

Eine Komplikation der ILA welche seit einer Studie von Ornellas 1991 einen starken Rückgang erfuhr, ist die **Wundrandnekrose**. Ornellas verglich bei 200 durchgeführten Lymphadenektomien die Gibson Schnittechnik mit der gängigen S-förmigen und der „bi-iliac“ Schnittechnik. Die Gibson-Technik zeichnet sich durch einen Hautschnitt parallel und 3 Zentimeter distal des Leistenbandes aus, dieser verläuft entlang der Hautlinien und stört somit die natürliche Durchblutung der Haut möglichst wenig. Das Ergebnis war ein klarer Vorteil der Gibson Methode, welche mit nur 5% Wundrandnekrosen im Vergleich zu 82% (bi-iliac) und 72% (S-förmig) aufzeigen konnte [70].

Um die Komplikationen der ILA besser zu verstehen wurde eine retrospektive Studie mit Daten vier großer Krebszentren durchgeführt. Die weltweite Verteilung der Zentren (China, USA, Niederlande, Deutschland) ermöglicht eine noch stärkere Aussagekraft der Datenanalyse. Mit 327 Studienteilnehmern ist es die bis jetzt größte Studie zu dieser Thematik. Diese Datenanalyse ergab, dass 55,4% der Probanden an mindestens einer postoperativen Komplikation erkrankten. In Tabelle 4 werden die häufigsten Komplikationen zusammengefasst.

Leichte Komplikationen		Schwere Komplikationen	
119 Patienten, 154 Komplikationen	n (%)	62 Patienten, 87 Komplikationen	n (%)
Wundinfektion	63 (34,8)	Wundinfektion mit i.v. Antibiose	40 (22,1)
Serom	48 (26,5)	Hautnekrosen	23 (12,7)
Lymphocele ohne Punktion	19 (10,4)	Lymphocele mit Punktion	6 (3,3)
Wunddehiszenz	13 (7,2)	chronische Wundheilungsstörung	4 (2,2)
Skrotalödem	3 (1,7)	Pulmonalarterienembolie	1 (0,6)

Tabelle 4: Verteilung der Komplikationen der ILA. Insgesamt erlitten 181 (55,4%) der 327 Patienten eine Komplikation [69].

2.10.4 Modifizierungen der ILA

Mit dem Ziel die hohe Morbiditätsrate der ILA zu senken gibt es neben der etablierten modifizierten ILA nach Catalona weitere Ideen.

In einer Studie mit 201 Probanden (<N3 Stadium) wurde speziell darauf geachtet die Fascia lata, falls möglich, zu schonen, mit dem Gedanken den Lymphabfluss innerhalb der lateralen Muskelgruppe nicht zu stören und somit vor allem dem Lymphödem entgegenzuwirken. Die Studie konnte mit einer niedrigen Rate an Komplikationen (29,3%), von welchen das Lymphödem etwa ein Drittel ausmachte, das Potential dieser Modifizierung der ILA aufzeigen [71].

Benoit et al. präsentieren in einer kleinen Studie mit sieben Probanden ihre Modifizierung der ILA. Hierbei wird ein gestielter Lappen des Omentum majus verwendet um die femoralen Gefäße zu bedecken, mit der Idee, dass das große Netz die Absorption der freiwerdenden Lymphflüssigkeit unterstützen würde. Für diesen Eingriff wird transperitoneal ein gestielter Netzlappen unter dem Leistenband durch die Lacuna vasorum gezogen und auf die femoralen Gefäße verlagert.

Bei keinem der 7 Patienten traten postoperative Komplikationen auf. Die mit der Operation verbundene Schwellung der unteren Extremität war maximal mit einer Umfangsverlängerung von 7 cm beziffert und blieb komplikationslos. Bei drei Probanden kam es zu einem starken Rückgang des Lymphödems nach der Operation.

Die Nachteile dieser Technik liegen in der sonst nicht notwendigen Eröffnung des Bauchraumes und der damit verbundenen möglichen Komplikationen sowie der notwendigen Länge, zur Mobilisierung und Herstellung eines Lappens, des Omentum majus [72].

2.10.5 Prädiktoren von Komplikationen der ILA

Viele Autoren beschäftigten sich bereits mit den Risikofaktoren von Komplikationen, da signifikante Ergebnisse wegweisend für eine niedrigere Morbiditätsrate sein könnten.

Klassische Risikofaktoren wie Rauchen, Alter, BMI (Body-Mass-Index) und Diabetes zeigten zwar erhöhte Odds-Ratios, konnten jedoch keine statistisch signifikanten Risikofaktoren für leichte Komplikationen aufzeigen. Allein der klinisch positive Lymphknotenstatus war ein statistisch signifikanter Risikofaktor bei der Entstehung von leichten Komplikationen ($p < 0,02$) [67].

Bei den Risikofaktoren für schwere Folgeerscheinung nach erfolgter ILA waren nur der BMI ($p < 0,05$) und die intraoperative Transposition des M. sartorius ($p < 0,04$) signifikante Parameter. Bei jeder Erhöhung des BMI's um $5,8 \text{ kg/m}^2$ steigt das Risiko von schwerwiegenden Komplikationen um den Faktor 1,8 [67]. Die viel diskutierte M. sartorius Lappenplastik, welche bei Hochrisikopatienten ihren Einsatz findet um nach erfolgter radikaler ILA den femoralen Gefäß-Nerven-Strang zu schützen, brachte in der bis jetzt größten Datenanalyse ein erhöhtes Komplikationsrisiko mit sich. Allerdings könnten die vermehrten Komplikationen ein Bias bei der Auswahl der Patienten sein [69].

Eine weitere Studie mit 43 Patienten konnte zeigen, dass Sarkopenie ein unabhängiger signifikanter Prädiktor von Komplikationen am 30sten postoperativen Tag ist. Der Grad der Sarkopenie wurde über computertomographische Bilder des Abdomen berechnet. Allerdings konnte kein statistisch signifikanter Einfluss der Sarkopenie auf das Gesamtüberleben gezeigt werden. Aus dieser Studie kann somit abgeleitet werden, dass der präoperative Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln oder verstärkter Bewegung bei sarkopenischen Patienten die Rate an postoperativen Komplikationen senken könnte [73].

Weitere tumor- und therapiespezifische Risikofaktoren konnten in einer univariaten Analyse der großen Datenanalyse festgestellt werden. Zu den statistisch signifikanten Risikofaktoren zählen: die pelvine Lymphadenektomie ($p = 0,007$), die totale Anzahl der entfernten Lymphknoten ($p < 0,001$), der Median der Anzahl der entfernten Lymphknoten ($p = 0,005$), die Anzahl der histologisch bestätigten Lymphknotenmetastasen ($p = 0,008$), extranodales Wachstum der Lymphknoten ($p = 0,04$) und die Punktzahl nach der American Joint Committee on Cancer Klassifikation ($p = 0,002$), welche auf der international verwendeten TNM-Klassifikation basiert [69].

Des Weiteren erwies sich die Krankenhausaufenthaltsdauer als statistisch signifikanter Risikofaktor, diese verlängert sich jedoch mit Anzahl und Schwere der Komplikationen, sodass hier kein Confounding ausgeschlossen werden kann [69].

2.10.6 Video endoskopische inguinale Lymphadenektomie (VEIL)

Aufgrund der hohen Komorbiditätsrate der ILA wurden bereits mehrere Versuche gestartet diese in Schach zu halten. Die VEIL hat das Potential die Rate der häufigen Komplikation wie Lymphödeme, Lymphozelen und Wundheilungsstörungen signifikant zu reduzieren. In diesem Sinne wurde eine prospektive Studie in Norwich, UK an der Norfolk and Norwich University Hospital durchgeführt. Über fünf Jahre, von 2008 bis 2013, wurden offene ILAs durchgeführt und von 2013 bis 2015 die neuere vielversprechende Technik der VEIL. Es wurde von distal operiert, mit dem Hauptport an der distalen Dissektionsspitze und zwei weiteren Ports nur einige Zentimeter proximal und auf beide Seiten. Bei dieser Technik liegt, die sonst kritisch positionierte V. saphena magna an der Decke des entstandenen Operationsraumes und medial der Kamera und führt somit zu keiner Behinderung der Operateure. Insgesamt wurden 35 offene ILAs und 33 VEILs durchgeführt. Ein signifikanter Unterschied konnte in der Länge der Krankenhausaufenthalte festgestellt werden (7,3 Tage bei offener ILA und 2,5 Tage bei VEIL). Weiters konnten signifikant weniger schwere Komplikationen (hier Clavien-Dindo > III) der VEIL zu geschrieben werden. Bei der offenen ILA erkrankten 68% der Patienten an schweren Komplikationen, bei der VEIL nur 5%. Die Anzahl der Metastasen und derer Rezidive waren nicht signifikant unterschiedlich in den beiden Kohorten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die VEIL, in der Hand von erfahrenen Chirurgen, eine sichere Alternative zur offenen ILA mit geringerer Komplikationsrate und verkürzten Krankenhausaufenthalten bietet [74].

2.10.7 Roboter assistierte ILA

Einige Zentren weltweit operieren die ILA Roboter-assistiert. Mit Hilfe des „Da Vinci“ Roboters konnte das Uro-Onkologische Team des Rajiv Gandhi Cancer Institute and Research Center in New Delhi, Indien niedrigere Komplikationsraten bei der Operation der inguinalen Lymphknotenmetastasen erzielen. Vor allem schwerwiegendere Komplikation (major complications = Clavien-Dindo Klassifikation Grad 3a und höher) kamen signifikant seltener vor. Die Zugänge über vier kleine Ports, welche wesentlich distaler des klassischen Hautschnittes angelegt werden, scheinen den wesentlichen Unterschied zur offenen ILA zu bringen. Zusammen mit signifikant kürzeren Krankenhausaufenthalten und kürzerer Wunddrainage-Verweildauern, zeigt diese retrospektive Studie, dass in den Händen eines

erfahrenen Operateurs die Roboter assistierte ILA bereits jetzt eine gute Alternative mit viel Potential nach oben bietet [75].

3 Materialien und Methoden

3.1 Patientengut

Im Zeitraum vom 15.04.1985 bis 25.08.2016 waren 125 Patienten an der Universitätsklinik für Urologie Graz aufgrund eines Peniskarzinoms in Behandlung. Von dieser Patientengruppe wurde bei 53 Patienten insgesamt 69 inguinale Lymphadenektomien durchgeführt und erfüllten somit das einzige Einschlusskriterium.

3.2 Methoden

Die notwendigen klinischen und pathologischen Daten wurden aus dem EDV-System Medocs des Landeskrankenhauses Graz erhoben und in die Peniskarzinomdatenbank der Universitätsklinik für Urologie Graz eingefügt. Die Übertragung der Daten erfolgte über Mitarbeiter der Universitätsklinik für Urologie Graz.

Die Datenanalyse erfasst das Alter der Patienten, ihren BMI, die Tumorstadien, entfernte Lymphknoten, pelvine Lymphadenektomie, Komplikationen der ILA, Komorbiditäten und Dauer der Hospitalisierung.

Der BMI wurde mit Hilfe der standardisierten Formel: das Gewicht (in Kilogramm) dividiert durch die Körpergröße (in Meter) zum Quadrat berechnet.

Sowohl die Anzahl als auch die Dignität der entfernten Lymphknoten wurde festgehalten.

Die Komplikationen der ILA wurden mit Hilfe der Clavien-Dindo Klassifikation eingeteilt. Weiters wurde hier die Dauer der Lymphocele, die Anzahl der notwendigen Punktionen, die Anzahl der Instillationen mit Vibramycin, das Bestehen von Infektionen sowie die Notwendigkeit einer erneuten Drainage oder Wiedereröffnung der Operationswunde festgehalten.

Mit dem Charleston-Comorbidity-Index wurde die 10 Jahre-Überlebenswahrscheinlichkeit anhand der bestehenden Komorbiditäten der Patienten berechnet.

Die Erhebung des Follow-up's erfolgte zur Gänze mittels der erhobenen Daten des Krankenhausinformationssystems des Krankenhausbetreibers.

3.3 Statistische Analyse

Die statistische Datenanalyse erfolgte unter der Verwendung von Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, USA).

4 Ergebnisse

Nach gründlicher Erhebung und Analyse der Daten aller Patienten mit einem diagnostizierten Peniskarzinom, welche an der Klinik für Urologie Graz in Behandlung waren, wurden 125 Patienten in die Studie miteingeschlossen. Von diesen wurden insgesamt 53 Patienten einer inguinalen Lymphadenektomie unterzogen, wovon 37 (69,8%) unilateral und 16 (30,2%) bilateral operiert wurden. Der erste Patient der Peniskarzinomdatenbank wurde am 15.04.1985 operiert, der letzte Patient am 25.08.2016, was einen Behandlungszeitraum von über 21 Jahren entspricht.

4.1 Klinische Parameter

Das Alter der Patienten bei Erstoperation reichte von 20 bis 90 Jahren mit einem medianen Alter von 65,5 Jahren ($\pm 13,6$ Jahre).

Der Mittelwert des BMI betrug $28,4 \text{ kg/m}^2$.

4.2 Pathologische Parameter

Bei 26 Patienten (20,8%) wurde ein HPV-Status bestimmt, von welchen 14 (53,9%) positiv ausfielen, wobei der Subtyp 16 mit 50% der häufigste war. Die weiteren Subtypen waren 6, 18, 45 und 56.

Nach der histologischen Aufarbeitung des Tumors ergab sich für drei (2,4%) Patienten ein pTis-, für 38 (30,4%) ein pT1a-, für 32 (25,6%) ein pT1b-, für 28 (22,4%) ein pT2- und für 15 (12%) ein pT3-Stadium des Peniskarzinoms. Für neun (7,2%) der 125 Fälle konnte keine eindeutige Einteilung (pTX) nach der TNM-Klassifikation getroffen werden.

Tumorstadium	Anzahl	Verteilung
Tis	3	2,4%
T1a	38	30,4%
T1b	32	25,6%
T2	28	22,4%
T3	15	12%
T4	0	0%
TX	9	7,2%
	125	100%

Tabelle 5: Tumorstadien und deren Verteilung.

Insgesamt konnten bei neun (7,2%) Patienten ein venöser und bei 12 (9,6%) ein lymphovaskulärer Einbruch des Peniskarzinoms diagnostiziert werden.

Der klinische Lymphknotenstatus nach physikalischer Untersuchung der Leistenregion ergab für fünf (4%) Patienten ein cN1-, für einen (0,8%) ein cN2- und für 12 (9,6%) ein cN3-Stadium. Bei nur einem (0,8%) Patienten konnte keine Aussage über den Lymphknotenstatus (cNX) getroffen werden. Daraus folgen 106 (84,8%) Patienten mit einem klinisch lymphknotennegativen Ergebnis (cN0).

Eine systemische Metastasierung konnte bei sechs (4,8%) Patienten beobachtet werden.

Die Einteilung der Differenzierung des Primärtumors erfolgte in vier Grade, wobei bei 20 (16%) Patienten ein G1-, bei 37 (29,6%) ein G2-, bei 55 (44%) ein G3 und bei fünf (4%) ein G4-Grading nachgewiesen wurde.

Beim letzten Kontakt waren 41 (32,8%) der Patienten verstorben und 81 (64,8%) der Patienten am Leben. Das Peniskarzinom war bei 15 (36,6%) Patienten die Todesursache, die restlichen 26 (63,4%) Todesfälle sind auf andere Erkrankungen zurückzuführen. Daraus ergibt sich ein krankheitsspezifisches Überleben von 92%, 88% und 88% nach 1, 5 und 10

Jahren. Das Gesamt-Überleben ist mit 88%, 75,2% und 71,2% nach 1, 5 und 10 Jahren niedriger. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse ist das Gesamt-Überleben mit 64,8% zu beziffern. Unter den Lebenden waren vier (4,9%) mit Metastasierung, sieben (8,6%) lebend mit einem Lokalrezidiv und 70 (86,4%) lebend ohne Hinweis auf Erkrankung. Nur von drei (2,4%) Patienten konnte kein aktueller Status erhoben werden.

Das postoperative Follow-Up betrug zwischen 0 Monaten und 27 Jahren mit einem Median von drei Jahren und einem Mittelwert von 5,9 Jahren.

Insgesamt wurde der Primärtumor des Patientenguts mit 154 Operationen versorgt wobei am häufigsten die partielle Penektomie mit 78 (50,7%) Eingriffen zur Anwendung kam. In **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** werden die unterschiedlichen Operationen und deren Verteilung aufgeschlüsselt.

Operation	Anzahl	Verteilung
Zirkumzision	22	14,3 %
Partielle Glansektomie	25	16,2 %
Partielle Penektomie	78	50,7 %
Totale Penektomie	21	13,6 %
Palliative Resektion	3	2,0 %
Resektion Penisschaft	5	3,2 %
	154	100%

Tabelle 6: Operationen und deren Verteilung

4.3 Parameter der ILA

Nach genauer Indikationsstellung wurde bei 53 (42,4%) Patienten eine inguinale Lymphadenektomie operiert. Bei 16 (30,2%) dieser Patienten erfolgte eine bilaterale ILA, von welchen wiederum in zwei Fällen (12,5%) die Operation einzeitig und bei 14 (87,5%) Patienten zweizeitig stattfand. Die restlichen 37 Patienten (69,8%) wurden unilateral operiert. In insgesamt 15 (28,3%) Fällen erfolgte die Versorgung des Primärtumors sowie der inguinalen Lymphknoten in einer Sitzung, bei 37 Patienten (69,8%) zweizeitig und nur bei einem (1,9%) Patienten konnte der Operationstermin nicht ausfindig gemacht werden. Nach erfolgter ILA und histopathologischer Untersuchung konnte für acht (15,1%) Patienten ein

pN1-, für 14 (26,4%) ein pN2- und für sieben (13,2%) ein pN3-Stadium bestimmt werden. Von den 53 Patienten, bei welchen eine ILA operiert wurde, konnte bei 24 (45,3%) keine befallenen Lymphknoten (pN0) entdeckt werden.

Es folgte die histologische Untersuchung von im Schnitt 17,6 Lymphknoten pro Patienten (Range: 1 – 68), von welchen durchschnittlich 1,55 Lymphknoten metastasiert waren.

Von unseren 53 lymphadenektomierten Patienten mussten 13 (24,5%) einer folgenden pelvinen Lymphadenektomie unterzogen werden. Hier war die Menge der positiven Lymphknoten im Mittel 3,4.

Um eventuelle Vorhersagen bezüglich des Entstehens von Komplikationen zu treffen wurde die 10-JÜR mit Hilfe des Charleston-Comorbidity-Index berechnet. Dieser Index verteilt Punkte für eine Reihe von Erkrankungen und berechnet anhand einer Formel die 10-JÜR.

$10\text{-JÜR} = 0.983^{(e^{CCI \times 0.9})}$, wobei CCI für die Punkte des Charleston-Comorbidity-Index steht.

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse unserer Patienten aufgelistet.

Charleston-Comorbidity-Index	10-JÜR	Anzahl der Patienten
2	90,1%	11
3	77,5%	3
4	53,4%	2
5	21,4%	1
6	2,2%	1
8	~ 0%	12
9	~ 0%	5
10	~ 0%	5
11	~ 0%	1
12	~ 0%	1
15	~ 0%	1

Tabelle 7: 10-JÜR des Charleston-Comorbidity-Index

Aufgrund einer starken Schwellung der unteren Extremität benötigten 11 (20,8%) Patienten Kompressionstrümpfe nach erfolgter ILA.

Die gesamte Hospitalisationsdauer der Patienten, die nach Therapie des Primärtumors einer ILA unterzogen wurden beträgt im Schnitt 31 Tage ($\pm 15,5$ Tage). Hier wurden zum postoperativen Krankenhausaufenthalt alle weiteren Hospitalisierungen, welche aufgrund der Operation oder ihrer Folgen und Komplikationen notwendig waren, hinzugezählt.

Insgesamt erkrankten 36 (67,9%) Patienten an 49 postoperativen Komplikationen nach erfolgter ILA. Bei neun (17,0%) Patienten benötigte die Therapie der Folgeerkrankung eine offene chirurgische Revision. Durch Anwendung der Clavien-Dindo Klassifikation wurden die postoperativen Komplikationen nach ihrer Schwere und Interventionsnotwendigkeit, wie in Tabelle 8 ersichtlich, eingeteilt.

Clavien Dindo	Anzahl	Verteilung
1	7	19,4%
2	3	8,3%
3a	13	36,1%
3b	10	27,7%
4a	1	2,8%
4b	0	0,0%
5	2	5,6%
	36	100%

Tabelle 8: Verteilung nach der Clavien-Dindo Klassifikation

Tabelle 9 verschafft einen Überblick über die verschiedenen Komplikationen gereiht nach Häufigkeit ihres Auftretens. Neben der Lymphabflussproblematik spielten die verschiedenen Infektionen (Lymphoceleninfektion, Wundinfektion, Wundrandnekrose und Erysipel inguinal) mit gesamt 36,7 Prozent aller Komplikationen die zweitwichtigste Rolle.

Komplikation	Anzahl	Verteilung
Lymphocele	25	51,0%
Wundinfektion	10	20,4%
Wundrandnekrose	4	8,2%
Tiefe Venenthrombose	3	6,1%
Erysipel inguinal	2	4,1%
Lymphoceleninfektion	2	4,1%
Wunddehiszenz	2	4,1%
Pulmonalarterienembolie	1	2,0%
	49	100%

Tabelle 9: Komplikationen der ILA und deren Verteilung

Die Lymphocele stellt aufgrund ihrer Häufigkeit und Hartnäckigkeit die wichtigste Komplikation dar. Teilweise konnte die Lymphocele erst nach über einem Jahr und mehreren Punktionen geheilt werden. Im Durchschnitt benötigte es 108 Tage, in welchen im Mittel 5,1 Mal punktiert wurde. In sechs Fällen musste eine erneute Drainage in die Seromhöhle gelegt werden. Bei 12 Patienten wurde aufgrund von guter Zugänglichkeit Vibravenös (Doxicyclin) in die Lymphocele injiziert, was zu einer Verklebung der Formation führen sollte.

5 Diskussion

Das Peniskarzinom ist trotz seiner niedrigen Inzidenz ein durchaus gut erforschter und verstandener Tumor. Lediglich bei der Therapie der potentiell metastasierten Lymphknoten gibt es Uneinigkeiten, vor allem was die korrekte Indikationsstellung der inguinalen Lymphadenektomie bei klinisch unauffälligem Tastbefund anbelangt. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen gibt es noch keine randomisierten doppelblinden Studien zu diesem Thema, weshalb unsere derzeitige Therapie überwiegend auf dem Expertenwissen der erfahrenen Urologen und der retrospektiven Datenanalysen verschiedener Zentren basiert.

Im Folgenden präsentieren wir die Datenanalyse der Peniskarzinome, besonders der inguinalen Lymphadenektomie, welche an der Klinik für Urologie der Universitätsklinik Graz

in Behandlung waren und vergleichen diese mit ähnlich angelegten retrospektiven Studien anderer internationaler Kliniken.

Insgesamt waren 125 Patienten aufgrund eines Peniskarzinoms auf der Klinik für Urologie Graz, innerhalb der letzten 21 Jahre, in Behandlung. Von diesen Patienten wurde an 53 eine ILA operiert.

5.1 Klinische Parameter

Das Peniskarzinom ist nicht zuletzt aufgrund der relativ wenigen Risikofaktoren ein Tumor des älteren Mannes mit einem Inzidenzgefälle in der sechsten Dekade [6]. Die spiegelte sich in unseren Patienten mit einem mittleren Alter von 65,5 Jahren bei Erstoperation wider. Dass es nicht nur den älteren Mann betreffen kann, konnten wir mit unserem jüngsten Patienten, einem 20-jährigen Mann, bestätigen.

In den Guidelines der EAU werden aufgrund des erhöhten Risikos eines lokalen Rezidivs ein intensiviertes Follow-Up von zwei Jahren, gefolgt von einem weniger intensivem Follow-Up für insgesamt fünf Jahre, empfohlen. Im Mittel erreichten wir ein Follow-Up von 5.9 Jahren, sodass hiermit eine sehr hohe Rate an Rezidiven erkannt werden konnte. Dieser Mittelwert ist im Vergleich zum Median von drei Jahren sehr hoch, was auf der sehr langen Follow-up-Zeit einiger Patienten, welche bis zu 27 Jahre nachbetreut wurden, beruht.

Barnes et al. konnten in einer Studie zeigen, dass bei einem Anstieg des BMI um fünf Einheiten, sich das Risiko der Karzinogenese des Peniskarzinoms um 53% erhöht [76].

Der durchschnittliche Patient hatte einen BMI von 28,4 kg/m² und fällt damit in die Kategorie Übergewicht (25-29,9 kg/m²).

Wenn man unseren Mittelwert mit den Ergebnissen der Statistik Austria, laut denen die meisten österreichischen Männer Normalgewicht (18,5-24,9 kg/m²) besitzen, vergleicht, ist dieser um einige BMI-Punkte erhöht, jedoch nicht ganz so hoch wie man es sich erwarten würde [4]. Eventuell entsteht durch einige wenige Patienten, die bereits mit einer weit fortgeschrittenen Erkrankung bei uns vorstellig wurden und durch den protrahierten Verlauf bereits an Gewicht verloren haben, ein Bias.

5.2 Pathologische Parameter

Im Jahr 2016 veröffentlichte die UICC eine überarbeitete Version der TNM-Klassifikation des Peniskarzinoms. Einerseits wurde das T1 Stadium in zwei Risikogruppen T1a und T1b aufgeteilt. Für ein T1b Stadium benötigt es nun entweder einer lymphovaskulären Invasion oder einer schlechteren Differenzierung der Tumorzellen, was zu einer Verschlechterung der Prognose führt. Auch unsere Daten konnten die Sinnhaftigkeit dieser Untergliederung mit einer ausgewogenen Verteilung der T1a und T1b Stadien und einer damit verbundenen besseren Differenzierung des häufigsten Tumorstadiums zeigen (siehe Tabelle 5).

Des Weiteren wurde das T2-Stadium je nach Invasion des Corpus spongiosus (T2) und der Corpora cavernosa (T3) aufgeteilt. Das alte T3-Stadium wurde mit dem alten T4-Stadium vereint zum jetzigen T4-Stadium vereint. Die Aufteilung erfolgte aufgrund der signifikant niedrigeren Überlebensrate der Tumore, welche bereits die Corpora cavernosa infiltrierte [77].

Kein einziger unserer operierten Patienten zeigte eine Infiltration in umliegende Strukturen wie es ein T4 Stadium verlangen würde. Der Vergleich mit einer schwedischen Datenanalyse der nationalen Krebsdatenbank und insgesamt 1678 Patienten zeigt, dass die Anzahl der T4 klassifizierten Tumore mit 1,6% immer sehr niedrig anzusiedeln ist [78]. Da die schwedische Studie vor der letzten Aktualisierung der TNM-Klassifikation publiziert wurde ist ein Vergleich der restlichen Tumorstadien nicht sinnvoll.

Vergleicht man jedoch den Differenzierungsgrad, wie in Tabelle 10 dargestellt, fallen vor allem die bei uns mit 44% dominierende G3-Differenzierung auf [78]. Andererseits gibt es bei uns auffallend wenig undifferenzierte Peniskarzinome.

Allerdings ist das Vergleichen der Daten durch den sehr hohen Anteil an nicht klassifizierbaren Tumoren (20,5%) der Schweden nur bedingt möglich.

Tumor-Grading	Anzahl	Verteilung	Verteilung (Schweden)
G1	20	16%	18,2%
G2	37	29,6%	24,3%
G3	55	44%	12,9%
G4	5	4%	24,1%
GX	8	6,4%	20,5%
	125	100%	100%

Tabelle 10: Differenzierungsgrad und deren Verteilung im Vergleich mit der schwedischen Peniskarzinomdatenbank [78].

Aufgrund der hohen Mortalität von weit fortgeschrittenen Peniskarzinomen und den meist frühzeitigen Rezidiven ist die 5-JÜR ein aussagekräftiger Parameter der Therapie und damit dem Überleben dieses Tumors.

In Tabelle 11 sind unsere Ergebnisse, bezüglich der relativen 5-JÜR und der absoluten 5-JÜR mit den Ergebnissen vierer epidemiologischen Analysen nationaler Datenbanken verglichen.

Bei der relativen Überlebensrate wird das gesamte Überleben der erkrankten Personen, die absolute 5-JÜR, mit dem Überleben der Normalbevölkerung abgeglichen und daraus die relative 5-JÜR berechnet. In unserer Studie ist die relative 5-JÜR tatsächlich die echte Zahl des krankheitsspezifischen Überlebens, da aufgrund der kleinen Studienpopulation eine direkte Auswertung möglich ist.

In allen Studien konnte ein über die Jahre steigende Überlebensrate beobachtet werden, was eine eindeutige Verbesserung der Diagnose und Therapie über die letzten Dekaden andeutet [78–81]. Hier spielen neben den verbesserten Hygienestandards das neu erlernte Bewusstsein für eine möglichst frühe Erkennung und Diagnose der Tumore mit. Des Weiteren konnte in den letzten Dekaden die Therapie des Primärtumors optimiert werden. Zum Beispiel konnte in mehreren Studien die Radiotherapie mit einer hohen Rate an Rezidiven in Verbindung gebracht werden, weshalb diese nur noch für Einzelfälle vorbehalten ist [79].

	Studienpopulation	Relative 5-JÜR	Absolute 5-JÜR
<i>Graz</i>	125	88%	75,2%
<i>England</i>	11,478	75,4%	-
<i>Frankreich</i>	967	-	65%
<i>USA</i>	8,122	-	61%
<i>Schweden</i>	1,678	82%	-

Tabelle 11: Vergleich der krankheitsspezifischen und absoluten 5-JÜR [78–81].

Nicht nur unsere 5-JÜR sind auf oder über demselben Niveau im internationalen Vergleich. Auch beim Überleben nach nur einem Jahr sind unsere Ergebnisse mit denen der Engländer vergleichbar. Hier kommen wir auf 92% relative 1-JÜR im Vergleich zu 76,2% - 87,1%, abhängig vom Diagnosejahr, in England [79].

Pham et al. diskutieren, dass ihre absolute 5-JÜR (61%) aufgrund der hohen Rate an invasiven Peniskarzinomen (76%) zustande kommt [81]. Im Vergleich zeigten 90,4% unserer Patienten ein Tumorstadium von pT1a oder höher. Des Weiteren argumentieren die Amerikaner, dass eine hohe Variabilität bei der Einhaltung der Guidelines besteht und deswegen nicht die internationalen Ergebnisse erreicht werden [81].

Kirrandar et al. erreichen eine relative 5-JÜR mit 82% und schneidet damit im Vergleich mit den anderen nationalen Studien besser ab. Diese Ergebnisse sind wahrscheinlich der großen Menge an nicht invasiven Peniskarzinomen mit pTis-Stadium zuzuschreiben. Insgesamt spielt diese Gruppe mit 34,2% und einer berechneten pTis-spezifischen relativen 5-JÜR von 97% eine große Rolle und heben das Gesamtergebnis an [78]. Wird das präinvasive Stadium nicht mit einbezogen kommen die Schweden auf eine relative 5-JÜR der pT1-4 von 73% und damit auf das Niveau der Engländer [78].

In dieser Datenanalyse konnte gezeigt werden, dass die partielle Penektomie mit 50,7% die mit Abstand häufigste Therapiewahl in Graz ist. Des Weiteren wurde guideline-konform jeder Patient, auch wenn eine lokale Exzision des Tumors ausreichte, ebenfalls eine Zirkumzision durchgeführt. In Graz fanden ausschließlich rein chirurgische Therapieverfahren Anwendung. Mit dem Wissen, dass eine Verstümmelung des Patienten mit einer hohen psychosozialen Belastung und Komorbiditäten einhergeht wurde eine organerhaltende Therapie angestrebt. Des Weiteren konnten Leijte et al. in einer Datenanalyse mit 700 Probanden zeigen, dass Karzinomrezidive keine signifikante Auswirkung auf das Gesamtüberleben haben und somit ein zurückhaltender Umgang mit organerhaltenden Therapieoptionen nicht notwendig ist [40]. Gesamt konnten somit bei 100 (80%) Patienten der Penis als Ausscheide- und Sexualorgan erhalten werden.

In unserer Patientenpopulation gab es insgesamt zehn Rezidive bei neun (7,2%) Patienten. Alle Rezidive konnten mittels lokaler Exzision versorgt werden. Leijte et al. beschrieben insgesamt 29,3% Rezidive bei 700 Patienten, allerdings zählten hier auch regionäre und ferne Metastasen hinzu. Bereinigt man hier die Anzahl der Rezidive um alle regionären und fernen Metastasen entwickelten 15,6% der Patienten ein Lokalrezidiv [40].

Leider wurde bis zum jetzigen Zeitpunkt kein routinemäßiger HPV-Status mit Typisierung durchgeführt, weshalb keine qualitativen Aussagen bezüglich des Zusammenhangs mit dem Peniskarzinoms getroffen werden können.

Dies sollte wenn möglich in Zukunft im Zuge des stationären Aufenthaltes mitbestimmt werden um das HPV-assoziierte Risiko bei der Entstehung von Peniskarzinomen im Grazer Einflussgebiet zu bestimmen und sie mit internationalen Ergebnissen zu vergleichen.

5.3 Parameter der ILA

Die inguinale Lymphadenektomie ist ein kritischer Punkt in der Behandlung von invasiven Peniskarzinomen. International bestehen vor allem zur Indikation noch Diskrepanzen. An unserem Zentrum wurde die Indikationsstellung, seit deren Einführung, nach den Guidelines der EAU gestellt. Allerdings wurde bei dieser Datenanalyse nicht zwischen modifizierter ILA und radikaler ILA differenziert. Da die radikale ILA mit Entfernung sämtlicher inguinaler Lymphknoten mit einer wesentlich größeren Störung des Lymphabflusses einhergeht und auch insgesamt einen deutlich größeren Eingriff darstellt, muss dies vor allem bezüglich der Komplikationen der ILA in die Überlegungen miteinfließen. Allerdings ist das Ziel dieser Datenauswertung einen Vergleich zu internationalen Ergebnissen herzustellen und eventuell das Einhalten der EAU Guidelines als derzeit optimale Therapiemöglichkeit zu bekräftigen.

Aktuell sieht die EAU ein invasives Lymphknoten-Staging bei einem klinisch positiven Tastbefund sowie klinisch lymphknotennegativen Tumoren mit pT1G2 und höherer Klassifizierung. In vergangenen Guidelines der EAU wurde die modifizierte ILA erst ab pT1G3 und ein „watchful waiting“ für die intermediärerisk Gruppe (pT1G2) empfohlen, was sich auch in den Zahlen der operierten Patienten zeigt.

Insgesamt erfüllten 91 unserer Patienten die aktuellen Vorgaben, dennoch wurden nur 53 (58,2%) einer ILA unterzogen. Bei 25 (47,2%) Patienten konnten Lymphknotenmetastasen histopathologisch bestätigt werden, bei den restlichen 28 (52,8%) Patienten konnte keine lymphogene Metastasierung festgestellt werden.

Persson et al. beschreiben vergleichbare Ergebnisse, wenn es um die Rate der tatsächlich operierten Patienten und der pT1G2 oder höher klassifizierten Tumore geht. In Schweden wurden hier 49% der Risikopatienten einer ILA zugeführt. Allerdings stellt diese Gruppe mit 27,5% nur einen kleinen Teil der gesamten Peniskarzinompatienten dar [82].

Vergleichbare niedrige Zahlen konnten von Thuret et al. berichtet werden. In dieser Studie wurde an 27,6% der Patienten mit Peniskarzinom eine ILA durchgeführt. Des Weiteren konnten sie zeigen, dass Patienten, welche lymphadenektomiert wurden signifikant jünger

waren als die der Gruppe der Patienten bei welchen sich für ein „watchful waiting“ entschieden wurde [83].

Leijte et al. präsentierten in ihrer Studie höhere Zahlen, sie führten 43,6% ihrer Patienten einer ILA zu [40].

Ficarra et al. hatten mit einer hohen Zahl an Operationsverweigerern zu kämpfen, dennoch wurden 41,1% der Patienten inguinal lymphadenektomiert [84].

In Tabelle 12 werden die Ergebnisse der unterschiedlichen Studien und Nationen im Detail vergleichend dargestellt. Auffällig ist, dass unsere Patienten zu einem sehr hohen Anteil Hochrisikopatienten (72,8%) sind und im Vergleich zu Schweden ein Hochrisikopatient in Graz, gemäß der Empfehlung der EAU, mit höherer Wahrscheinlichkeit auch operiert wird.

Des Weiteren fallen die niedrigen Zahlen der insgesamt inguinal operierten Patienten bei Persson et al. auf. Dies lässt sich durch den extrem hohen Anteil an nicht invasiven Peniskarzinomen (pTis) erklären, welche zusammen mit den G1 klassifizierten Tumoren über die Hälfte der Studienpopulation betrifft [82].

Thuret et al. präsentieren ebenfalls auffällig niedrige Operationszahlen mit einer ILA bei nur 27,6% der Studienpopulation. Auch die Autoren selbst scheinen hierfür keine Erklärung gefunden zu haben. Auffällig ist jedoch, dass ihre Patienten einen sehr hohen Anteil an G3 (48%) klassifizierten Tumoren aufweisen, von welchen allerdings nur 26,9% einer ILA zugeführt wurden. Selbst in der Gruppe der T3 und T4 klassifizierten Tumore wurden nur 30,6% und 32,6% der Patienten operiert [83].

	Studien population	ILA (%)	Anzahl ≥pT1G2	Anteil ILA
<i>Vorliegende Studie</i>	125	53 (42,2%)	91	58,2%
<i>Persson et al.</i>	454	125 (27,5%)	206	49,0%
<i>Thuret et al.</i>	868	240 (27,6%)	-	-
<i>Leijte et al.</i>	700	305 (43,6%)	-	-
<i>Ficarra et al.</i>	175	72 (41,1%)	-	-

Tabelle 12: Prozentueller Anteil der ILA [40,82–84].

Koifman et al. beschreiben, dass in 71% der Fälle der Primärtumor sowie die ILA einzzeitig operiert wurden und in nur 29% eine zeitliche Trennung dieser beiden Eingriffe stattfand [60]. Dies stellt ein konträres Ergebnis zu unseren Daten dar, bei welchen 18,3% der Patienten

einzeitig und 69,8% zweizeitig operiert wurden. Dies ist leider in vielen Fällen durch verspätete pathologische Befunde verursacht worden.

Eine weiterführende ipsilaterale pelvine Lymphadenektomie ist laut der Empfehlung der EAU bei mehr als zwei histopathologisch bestätigten inguinalen Lymphknotenmetastasen oder einem fixierten inguinalen Lymphknoten indiziert. An der Grazer Klinik für Urologie wurden gesamt 11 Patienten dieser Operation zugeführt, dies entspricht 20,8% der inguinal lymphadenektomierten Patienten. Im Vergleich beschreiben Persson et al. 28 pelvine Lymphadenektomien was einem Anteil von 22,4% der ILAs entspricht [82].

In Tabelle 13 erfolgt ein Vergleich der Daten bezüglich des klinischen und pathologischen Lymphknotenstatus aller Patienten welche inguinal lymphadenektomiert wurden. Auf dem ersten Blick fällt der im Vergleich große Anteil an klinisch lymphknotennegativen Patienten der Grazer Klinik auf.

Wenn man sich die prozentuelle Verteilung der Hochrisikopatienten mit einem klinisch negativen Tastbefund ansieht, werden Peniskarzinompatienten in Graz deutlich seltener übertherapiert (56,1% vs. 66,7% und 80,0%) [84,85]. Die Übertherapie klinisch negativer Patienten stellt aufgrund der hohen Morbiditätsrate des invasiven Lymphknoten-Stagings ein zentrales Thema bei der Therapie des Peniskarzinoms dar. Gäbe es die hohe Rate an Komplikationen nicht, würde an jedem Hochrisikopatienten eine ILA operiert werden und somit möglichst alle Mikrometastasen gefunden werden. In der Literatur wird die Rate an Mikrometastasen mit in etwa 25% beschrieben [57]. Mit histopathologisch bestätigten Lymphknotenmetastasen bei 43,9% der Patienten muss davon ausgegangen werden, dass in unserem Patientenkollektiv deutlich mehr Patienten Mikrometastasen in sich tragen und deshalb ein invasives Lymphknoten-Staging einen noch wichtigeren Stellenwert hat.

Auch bei den histopathologischen Ergebnissen der klinisch positiven Lymphknoten wurde nur ein Patient (8,3%) übertherapiert. Im Vergleich zeigen Yao et al. und Ficarra et al. wesentlich höhere Zahlen übertherapierter Patienten (37,5% und 31%), wobei hier das klinisch positive Bild auf tumorbegleitende Entzündungsvorgänge zurückzuführen ist [84,85].

	cN0			cN1-3		
	Anzahl	pN0	pN1-3	Anzahl	pN0	pN1-3
<i>Vorliegende</i>	41	23 (56,1%)	18 (43,9%)	12	1 (8,3%)	11 (91,7%)

Studie						
<i>Yao et al.</i>	27	18 (66,7%)	9 (33,3%)	48	18 (37,5%)	30 (62,5%)
<i>Ficarra et al.</i>	30	24 (80,0%)	6 (20,0%)	42	13 (31,0%)	29 (69,0%)

Tabelle 13: Vergleich der Korrelation zwischen klinischem und pathologischem Ergebnis [84,85].

Der Vergleich der Anzahl der entfernten Lymphknoten gestaltet sich schwieriger, da es Diskrepanzen bei der Aufzeichnung gibt. Bei unseren Patienten wurden im Durchschnitt 17,6 Lymphknoten pro Patient entfernt. Yao et al. entfernten im Schnitt 12,6 Lymphknoten pro operierte Seite und Patient. Da 30,2% unserer Patienten bilateral operiert wurden und 100% der Patienten von Yao et al. ist ein Vergleich dieser Parameter nicht sinnvoll [85].

Wenn man sich die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes unserer lymphadenektomierten Patienten ansieht, wirken die Zahlen mit im Schnitt 31 Tagen sehr hoch, vor allem wenn man diese mit den Ergebnissen anderer Studien vergleicht. Stuver et al. berichten von median 9 Tagen Krankenhausaufenthalt und Koifman et al. von einer durchschnittlichen Hospitalisationsdauer von 6,4 Tagen [60,67]. Keine der Autoren beschreiben ob nur der initiale Krankenhausaufenthalt gezählt wurde oder ob aufgrund von Komplikationen und Folgen der ILA weitere notwendige Hospitalisierungen ebenfalls miteingerechnet wurden. Ein großer Teil unserer Patienten musste aufgrund von Komplikationen und Folgeeingriffen zurück in die stationäre Behandlung, was die lange Hospitalisationsdauer als Folge hat. Des Weiteren wurde bei unseren Patienten die gesamte Dauer der Therapie ab der Erstoperation des Primärtumors gezählt, sodass es bei Patienten die zweizeitig operiert wurden zu einem Überschätzen der Krankenhausaufenthaltsdauer kommt.

Historisch betrachtet ist die ILA eine Operation bei der in bis zu 100% Komplikationen auftraten. Mit Verbesserung der Hygienestandards und Einführung von komplikationsärmeren Operationstechniken, wie zum Beispiel der Gibson-Inzision und der modifizierten ILA nach Catalona, konnte die Rate an Komplikationen in neueren Studien auf 55,4% bis 58% gesenkt werden [67,69]. Die niedrigste Komplikationsrate erreichten Koifman et al. mit sagenhaften 20,6% obwohl hier sogar behandlungsbedürftige Lymphödeme miteingerechnet wurden [60]. Eventuell spielt hier die Tatsache, dass die ILAs teils offen und teils laparoskopisch operiert wurden, eine Rolle. Im internationalen Vergleich ist unsere Komplikationsrate von 67,9% sehr hoch, was wahrscheinlich an der hohen Rate an Lymphocelen (51%) an der Grazer

Klinik liegt. Alle weiteren Komplikationen sind was ihre Häufigkeit anbelangt mit den internationalen Ergebnissen vergleichbar.

In Tabelle 14 sind die häufigsten Komplikationen im Vergleich mit neueren Studien dargestellt.

Auffällig ist der hohe Anteil an schweren Komplikationen unserer Patienten mit 49,1% im Vergleich mit 5,9% bis 19% in der Literatur [60,67,69]. Die Einteilung in leichte und schwere Komplikationen wurde anhand der Clavien-Dindo Klassifikation bestimmt (siehe Tabelle 3). Ab Stufe 3a, also einem Einsatz von chirurgischer, endoskopischer, radiologischer Intervention ohne Vollnarkose, wurde eine Komplikation als schwerwiegend kategorisiert. In diese Kategorie fällt auch die Punktion einer Lymphozele was mit der hohen Anzahl an Lymphocelen die wir in Graz beobachten konnten die 49,1% schwerer Komplikationen erklärt.

Die durchschnittliche Dauer des Bestehens der Lymphocelen ist mit 108 Tagen sehr lange. Wenn man diese Zahl um einen Ausreiser, bei welchem die Lymphozele für 443 Tage bestand, bereinigt kommt man auf einen Durchschnitt von 94 Tagen.

Zum Thema Lymphozele ist noch zu sagen, dass es in der Literatur oft zu einer Vermischung von Lymphocelen und Serome kommt. Einige Autoren beschreiben nur die eine oder die andere Morbidität, sodass zum Beispiel die Lymphozele bei Stuver et al. gar keine Erwähnung findet. Auf der anderen Seite wurde bei unseren Patienten in keinem Fall ein Serom diagnostiziert was vermuten lässt, dass jede Flüssigkeitsformation im Operationsbereich als Lymphozele gewertet wurde. Addiert man nun die Anzahl der Lymphocelen und Serome nähern sich die Ergebnisse der internationalen Studien unseren 49,1 Prozent an.

	Vorliegende Studie	Stuiver et al.	Koifman et al.	Gopman et al.
<i>Studienpopulation</i>	53	163	170	327
<i>Komplikationsrate</i>	67,9%	58%	20,6%	55,4%
<i>Schwere Komplikationen</i>	49,1%	10%	5,9%	19%
<i>Lymphozele</i>	51%	-	8,6%	7,6%
<i>Serom</i>	-	24%	11,4%	26,5%
<i>Infektionen</i>	36,7%	43%	25,7%	38,5%
<i>Wunddehiszenz</i>	4,1%	-	-	4%

<i>TVT</i>	6,2%	-	5,7%	-
<i>PAE</i>	2%	-	-	0,3%

Tabelle 14: Internationaler Vergleich der Komplikationen[60,67,69].

In keiner der erwähnten Studien wurde zwischen einer modifizierten und radikalen ILA unterschieden. Eine genauere Dokumentation der Operationstechnik könnte ein differenzierteres Bild der Komplikationen zeigen. Bereits Catalona beschrieb eine geringere Morbidität der von ihm vorgeschlagenen modifizierten ILA, welche auch neuere Datenanalysen bestätigen konnten [85,86]. Um in Zukunft noch genauere Aussagen treffen zu können, sollten eine genauere Unterscheidung der Operationstechnik sowie eine Differenzierung von tiefen und oberflächlichen entnommenen Lymphknoten vorgenommen und dokumentiert werden.

In der Gruppe der Infektionen sind jede mögliche Art der Infektion, von Wundinfektionen über Abszessbildungen bis zur Wundrandnekrose, inkludiert. Die Rate der Infektionen hat sich zwar mit der Verbesserung der Hygienestandards und der perioperativen Gabe von Antibiotika verbessert, jedoch ist sie mit 25,7% bis 43% der Komplikationen noch nicht zufriedenstellend [60,67,69]. Einige minimal invasive Operationstechniken wie die VEIL und die Roboter assistierte ILA wurden in Fallpräsentationen vorgestellt. Bereits 2009 operierte Josephson die erste roboter-assistierte ILA an einem Patienten mit einem Peniskarzinom [87]. In einem aktuellen Review, welche die Ergebnisse zehn verschiedener Zentren und insgesamt 51 Patienten zusammenfasst, konnte den potentiellen Benefit durch diese neue Technik aufgezeigt werden. Neben auf der Hand liegenden Vorteilen wie der besseren dreidimensionalen Sicht, das geringere intraoperative Trauma, die bessere Feinmotorik durch ausschalten des Tremors und der ergonomischeren Körperhaltung während des Operierens, konnten weitere Pros aufgezeigt werden. Zu diesen zählt unter anderen der minimale Blutverlust von zehn bis 200 Millilitern und die extrem kurze Krankenhausaufenthaltsdauer von median zwei Tagen [88]. Auf der anderen Seite stehen die lange Lernkurve und die hohen Kosten für Anschaffung und in Standhaltung des Geräts. Allerdings behaupten Iavazzo et al., dass sich die teuren Geräte durch eine Kombination aus hohen Fallzahlen und eine aufgrund von Konkurrenzkämpfen entstehenden Senkung des Einkaufspreises sogar kosteneffizient werden können [89]. Neben einer vergleichbaren Rezidivrate von 7,8% wurde die onkologische Sicherheit ebenfalls bestätigt [88]. Mit 13,7% ist die Lymphocele auch in dieser Datenanalyse die häufigste Komorbidität [88]. Leider wurden nur die Häufigkeit der einzelnen Komplikationen

aufgezählt weshalb kein Vergleich mit aktuellen Komplikationsraten nicht Roboter-assistierter ILAs gemacht werden können.

6 Conclusio

In dieser erstmaligen Datenerfassung und Analyse aller Patienten, die aufgrund eines Peniskarzinoms an der Grazer Klinik für Urologie therapiert wurden, konnte ein guter Überblick über den Therapieerfolg gewonnen und dieser mit internationalen Ergebnissen verglichen werden.

Bezüglich der Überlebensrate können wir ausgezeichnete Ergebnisse aufzeigen, sowohl in den Kategorien 1-, 5- und 10-JÜR sowie beim Gesamtüberleben. Des Weiteren konnten die Grazer Urologen mit einer hohen Rate an organerhaltenden Operationen (80%) die Funktion des Penis erhalten und somit die häufigen psychischen Komorbiditäten einer Entmannung im Zaum zu halten.

Sieht man sich die Daten der ILA genauer an, wird vor allem die hohe Rate an tatsächlich metastasierten Lymphknoten und somit einer deutlich geringeren Rate an übertherapierten Patienten offensichtlich, welche durch eine präzise Indikationsstellung dieser komorbiditätsreichen Operation ermöglicht werden.

Auf der Kehrseite konnten wir überaus lange Krankenhausaufenthalte beobachten welche höchstwahrscheinlich als Folge, der im internationalen Vergleich etwas erhöhten Rate an postoperativen Komplikationen, entstand.

Abschließend ist das Fehlen eines HPV-Virusstatus der meisten Patienten zu erwähnen, welcher Teil des Routinelabors bei diagnostizierten Peniskarzinomen gehören sollte.

7 Limitationen

Mit einem Median von drei Jahren ist die Dauer des Follow-up in Graz unter den empfohlenen 5 Jahren. Dies ist in erster Linie der Lokalisation dieser Tumorerkrankung zuzuschreiben. Bei vielen Patienten gibt es keine Bereitschaft zu jeglicher Nachsorge, was zu der Gefahr unerkannter Rezidive führt und den Median in die Tiefe zieht.

Des Weiteren wurde in dieser Datenanalyse nicht zwischen radikaler und modifizierter ILA unterschieden. Die Komplikationsrate und deren Schwere ist deutlich differenzierbar, was auch der Grund der Einführung der modifizierten ILA war. Dieses Problem spiegelt sich in den meisten internationalen Studien wieder.

Eine weitere Limitation dieser Studie ist der hohe Anteil an zweizeitig durchgeführten Operation des Primärtumors und der inguinalen Lymphknoten. Dies führt unausweichlich zu einer Verlängerung von Krankenhausaufenthaltszeiten und einem höheren Risiko an Komplikationen zu erleiden.

Obwohl die Guidelines bei korrekter Indikationsstellung eine beidseitige ILA empfehlen, wurde in Graz nur 30,2% der ILAs beidseitig operiert. Dies steht auch in Kontrast zu anderen Studien, in welchen meist 100% der Patienten einer bilaterale ILA zugeführt wurden. Ein Grund der hohen Rate könnte sein, dass bei unilateralem Vorgehen die Patienten einen neuerlichen Eingriff auf der kontralateralen Seite, aufgrund von langen Krankenhausaufhalten und der möglichen Komplikationen, ablehnen.

8 Literaturverzeichnis

1. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer Anatomie des Menschen. 18th ed. Berlin, Germany: DE GRUYTER; 2009.
2. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. PROMETHEUS Lernatlas der Anatomie - Hals und Innere Organe. 1st ed. Georg Thieme Verlag KG; 2006.
3. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. PROMETHEUS Lernatlas der Anatomie - Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. 2nd ed. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag KG; 2005.
4. Austria S. STATcube [Internet]. 2015 [cited 2018 Sep 24]; Available from: <http://statcube.at/statistik.at/ext/statcube/jsf/tableView/tableView.xhtml>
5. D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay LT and DBT. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII [Internet]. 2002 [cited 2017 Aug 16]; Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp155/>
6. Chaux A, Netto GJ, Rodríguez IM, Barreto JE, Oertell J, Ocampos S, et al. Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. World J. Urol. [Internet] 2013 [cited 2017 Aug 16];31:861–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116602>
7. Clark PE, Spiess PE, Agarwal N, Biagioli MC, Eisenberger MA, Greenberg RE, et al. Penile cancer: Clinical Practice Guidelines in Oncology. J. Natl. Compr. Canc. Netw. [Internet] 2013 [cited 2017 Aug 17];11:594–615. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23667209>
8. Van Howe R, Hodges F. The carcinogenicity of smegma: debunking a myth. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* [Internet] 2006 [cited 2017 Aug 17];20:1046–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16987256>
 9. Hakenberg OW, Compérat E, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N. EAU Guidelines on Penile Cancer. 2016; Available from: <https://uroweb.org/guideline/penile-cancer/>
 10. Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, Peters RK. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control* [Internet] 2001 [cited 2017 Aug 17];12:267–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405332>
 11. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Penile cancer: Importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in situ and invasive disease. *Int. J. Cancer* [Internet] 2005 [cited 2017 Aug 17];116:606–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825185>
 12. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control* [Internet] 2009 [cited 2017 Aug 16];20:449–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19082746>
 13. Nordenvall C, Chang ET, Adami H-O, Ye W. Cancer risk among patients with condylomata acuminata. *Int. J. Cancer* [Internet] 2006 [cited 2017 Aug 17];119:888–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16557590>
 14. Haedicke J, Iftner T. Human papillomaviruses and cancer. *Radiother. Oncol.* [Internet] 2013 [cited 2019 Mar 30];108:397–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830197>
 15. Walboomers JMM, Jacobs M V., Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah K V., et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* [Internet] 1999 [cited 2019 Mar 30];189:12–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10451482>
 16. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine* [Internet] 2015 [cited 2019 Apr 1];33:6892–901. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X15009032>
 17. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against

- human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst. Rev.* [Internet] 2018 [cited 2019 Apr 1];5:CD009069. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29740819>
18. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, Gallee MPW, Berkhof J, Meijer CJLM, et al. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int. J. Cancer* [Internet] 2006 [cited 2019 Mar 30];119:1078–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16570278>
 19. Klinglmair G, Pichler R, Zelger B, Dogan HS, Becker T, Esterbauer J, et al. Prevalence of the human papillomavirus (HPV) expression of the inner prepuce in asymptomatic boys and men. *World J. Urol.* [Internet] 2013 [cited 2019 Mar 30];31:1389–94. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00345-012-0997-8>
 20. Ornellas P, Ornellas AA. HPV vaccination is fundamental for reducing or eradicate penile cancer | Opinion: NO. *Int. Braz J Urol* [Internet] [cited 2019 Mar 30];44:862–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30325595>
 21. Voris BRI, Visintin CDN, Reis LO. HPV vaccination is fundamental for reducing or eradicate penile cancer | Opinion: YES. *Int. Braz J Urol* [Internet] [cited 2019 Mar 30];44:859–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30325594>
 22. Hoekstra RJ, Trip EJ, ten Kate FJ, Horenblas S, Lock MT. Penile intraepithelial neoplasia: Nomenclature, incidence and progression to malignancy in the Netherlands. *Int. J. Urol.* [Internet] 2018 [cited 2019 Mar 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30508877>
 23. Boshart M, zur Hausen H. Human papillomaviruses in Buschke-Löwenstein tumors: physical state of the DNA and identification of a tandem duplication in the noncoding region of a human papillomavirus 6 subtype. *J. Virol.* [Internet] 1986 [cited 2019 Mar 1];58:963–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3009899>
 24. Minhas S, Manseck A, Watya S, Hegarty PK. Penile Cancer—Prevention and Premalignant Conditions. *Urology* [Internet] 2010 [cited 2019 Mar 1];76:S24–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20691883>
 25. Patel R, Kaloucava S. A case of penile Buschke-Lowenstein tumor in a developing country. *Clin. case reports* [Internet] 2017 [cited 2019 Mar 1];5:257–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28265385>
 26. Antônio JR, Antônio CR, Trídico LA, Alves FT, Rollemberg I. Erythroplasia of Queyrat treated with topical 5-fluorouracil. *An. Bras. Dermatol.* [Internet] 2016 [cited 2019 Mar 1];91:42–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28300890>

27. Shabbir M, Minhas S, Muneer A. Diagnosis and management of premalignant penile lesions. *Ther. Adv. Urol.* [Internet] 2011 [cited 2019 Mar 1];3:151–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904571>
28. Terhorst D. *BASICS Dermatologie*. 2nd ed. Munich, Germany: Urban & Fischer Verlag; 2009.
29. Shu B, Shen X-X, Chen P, Fang X-Z, Guo Y-L, Kong Y-Y. Primary invasive extramammary Paget disease on penoscrotum: a clinicopathological analysis of 41 cases. *Hum. Pathol.* [Internet] 2016 [cited 2019 Mar 1];47:70–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26508372>
30. Teichman JMH, Sea J, Thompson IM, Elston DM. Noninfectious penile lesions. *Am. Fam. Physician* [Internet] 2010 [cited 2018 Nov 2];81:167–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20082512>
31. PIETRZAK P, HADWAY P, CORBISHLEY CM, WATKIN NA. Is the association between balanitis xerotica obliterans and penile carcinoma underestimated? *BJU Int.* [Internet] 2006 [cited 2019 Mar 1];98:74–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16831147>
32. Rees RW, Freeman A, Borley N, Ralph DJ, Minhas S. PT2 PENILE SQUAMOUS CELL CARCINOMAS (SCC) – CAVERNOSUS VS. SPONGIOSUS INVASION. *Eur. Urol. Suppl.* [Internet] 2008 [cited 2017 Aug 18];7:111. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569905608601621>
33. Reynard J, Biers S, Brewster S. *Oxford Handbook of Urology*, 1st Edition. 1st ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2006.
34. Lont AP, Besnard APE, Gallee MPW, van Tinteren H, Horenblas S. A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. *BJU Int.* [Internet] 2003 [cited 2017 Aug 21];91:493–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12656901>
35. Petralia G, Villa G, Scardino E, Zoffoli E, Renne G, de Cobelli O, et al. Local staging of penile cancer using magnetic resonance imaging with pharmacologically induced penile erection. *Radiol. Med.* [Internet] 2008 [cited 2017 Aug 21];113:517–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18478188>
36. SAISORN I, LAWRENTSCHUK N, LEEWANSANGTONG S, BOLTON DM. Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. *BJU Int.* [Internet] 2006 [cited 2019 Mar 3];97:1225–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686716>

37. Schlenker B, Scher B, Tiling R, Siegert S, Hungerhuber E, Gratzke C, et al. Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: A prospective single-center study. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* [Internet] 2012 [cited 2017 Aug 21];30:55–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022269>
38. Mueller-Lisse UG, Scher B, Scherr MK, Seitz M. Functional imaging in penile cancer: PET/computed tomography, MRI, and sentinel lymph node biopsy. *Curr. Opin. Urol.* [Internet] 2008 [cited 2018 Nov 13];18:105–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090498>
39. Zhu Y, Zhang SL, Ye DW, Yao XD, Jiang ZX, Zhou XY. Predicting Pelvic Lymph Node Metastases in Penile Cancer Patients: A Comparison of Computed Tomography, Cloquet's Node, and Disease Burden of Inguinal Lymph Nodes. *Onkologie* [Internet] 2008 [cited 2018 Nov 16];31:37–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268397>
40. Leijte JAP, Kirrander P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S. Recurrence Patterns of Squamous Cell Carcinoma of the Penis: Recommendations for Follow-Up Based on a Two-Centre Analysis of 700 Patients. *Eur. Urol.* [Internet] 2008 [cited 2019 Feb 26];54:161–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440124>
41. Philippou P, Shabbir M, Malone P, Nigam R, Muneer A, Ralph DJ, et al. Conservative Surgery for Squamous Cell Carcinoma of the Penis: Resection Margins and Long-Term Oncological Control. *J. Urol.* [Internet] 2012 [cited 2018 Mar 12];188:803–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22818137>
42. Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M, Rees RW, Perry MJA, Watkin NA. Treatment of Carcinoma In Situ of the Glans Penis with Topical Chemotherapy Agents. *Eur. Urol.* [Internet] 2012 [cited 2017 Aug 23];62:923–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421082>
43. www.urologielehrbuch.de. Peniskarzinom: Ursachen und Pathologie www.urologielehrbuch.de [Internet]. [cited 2017 Aug 10]; Available from: <http://www.urologielehrbuch.de/peniskarzinom.html>
44. Shabbir M, Muneer A, Kalsi J, Shukla CJ, Zacharakis E, Garaffa G, et al. Glans Resurfacing for the Treatment of Carcinoma In Situ of the Penis: Surgical Technique and Outcomes. *Eur. Urol.* [Internet] 2011 [cited 2017 Aug 23];59:142–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21050658>
45. Shabbir M, Muneer A, Kalsi J, Shukla CJ, Zacharakis E, Garaffa G, et al. Glans

- Resurfacing for the Treatment of Carcinoma In Situ of the Penis: Surgical Technique and Outcomes. *Eur. Urol.* [Internet] 2011 [cited 2018 Mar 8];59:142–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283810009188>
46. Smith Y, Hadway P, Biedrzycki O, Perry MJA, Corbishley C, Watkin NA. Reconstructive Surgery for Invasive Squamous Carcinoma of the Glans Penis. *Eur. Urol.* [Internet] 2007 [cited 2019 Mar 10];52:1179–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17349734>
 47. Crook JM, Haie-Meder C, Demanes DJ, Mazon J-J, Martinez AA, Rivard MJ. American Brachytherapy Society–Groupe Européen de Curiethérapie–European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. *Brachytherapy* [Internet] 2013 [cited 2019 Mar 31];12:191–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23453681>
 48. Dabernig J, Shelley OP, Cuccia G, Schaff J. Urethral Reconstruction Using the Radial Forearm Free Flap: Experience in Oncologic Cases and Gender Reassignment. *Eur. Urol.* [Internet] 2007 [cited 2018 Nov 4];52:547–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17303320>
 49. Leijte JAP, Kerst JM, Bais E, Antonini N, Horenblas S. Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Penile Carcinoma. *Eur. Urol.* [Internet] 2007 [cited 2019 Mar 31];52:488–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17316964>
 50. Rodríguez MÁC. Penile cancer brachytherapy. *Reports Pract. Oncol. Radiother.* [Internet] 2013 [cited 2019 Feb 2];18:S40–1. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1507136713009280>
 51. Crook J, Ma C, Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. *World J. Urol.* [Internet] 2009 [cited 2017 Aug 24];27:189–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18636264>
 52. Bandieramonte G, Colecchia M, Mariani L, Lo Vullo S, Pizzocaro G, Piva L, et al. Peniscopically Controlled CO₂ Laser Excision for Conservative Treatment of In Situ and T1 Penile Carcinoma: Report on 224 Patients. *Eur. Urol.* [Internet] 2008 [cited 2018 Nov 21];54:875–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243513>
 53. Schlenker B, Tilki D, Seitz M, Bader MJ, Reich O, Schneede P, et al. Organ-preserving neodymium-yttrium-aluminium-garnet laser therapy for penile carcinoma: a long-term follow-up. *BJU Int.* [Internet] 2010 [cited 2018 Nov 21];106:786–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089106>

54. Adamietz IA, Bechstein WO, Doehn C, Garbe C, Hochhaus A, Lichtenegger W, et al. *Onkologie*. Berlin: Springer-Verlag; 2013.
55. Protzel C, Ruppin S, Milerski S, Klebingat K-J, Hakenberg OW. Die aktuelle Situation der Chemotherapie des Peniskarzinoms. *Urologe* [Internet] 2009 [cited 2018 Nov 21];48:1495–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19774356>
56. Albers P, Heidenreich A, Leyh H. *Standardoperationen in der Urologie*. Georg Thieme Verlag KG; 2006.
57. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 1: diagnosis of lymph node metastasis. *BJU Int.* [Internet] 2001 [cited 2017 Aug 24];88:467–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11589659>
58. Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, Tanis PJ, Gallee MPW, Nieweg OE. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J. Urol.* [Internet] 2005 [cited 2019 Mar 30];173:816–9. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1097/01.ju.0000154565.37397.4d>
59. Alkatout I, Naumann CM, Hedderich J, Hegele A, Bolenz C, Jünemann K-P, et al. Squamous cell carcinoma of the penis: Predicting nodal metastases by histologic grade, pattern of invasion and clinical examination. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* [Internet] 2011 [cited 2018 Nov 10];29:774–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060332>
60. Koifman L, Hampl D, Koifman N, Vides AJ, Ornellas AA. Radical Open Inguinal Lymphadenectomy for Penile Carcinoma: Surgical Technique, Early Complications and Late Outcomes. *J. Urol.* [Internet] 2013 [cited 2017 Aug 24];190:2086–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770135>
61. Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, Pizzocaro G, Zlotta A, Hakenberg OW. Lymphadenectomy in the Surgical Management of Penile Cancer. *Eur. Urol.* [Internet] 2009 [cited 2017 Aug 24];55:1075–88. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283809001729>
62. Kroon BK, Horenblas S, Deurloo EE, Nieweg OE, Teertstra HJ. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology before sentinel node biopsy in patients with penile carcinoma. *BJU Int.* [Internet] 2005 [cited 2019 Mar 10];95:517–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705071>
63. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. *BJU Int.* [Internet] 2001 [cited 2018 Jun 16];88:473–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11589660>

64. Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, Piva L, Biasoni D, Stagni S, et al. The Relationship between Characteristics of Inguinal Lymph Nodes and Pelvic Lymph Node Involvement in Penile Squamous Cell Carcinoma: A Single Institution Experience. *J. Urol.* [Internet] 2014 [cited 2017 Aug 25];191:977–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262497>
65. Urologielehrbuch.de, Dr. Manski D. Diagnose des Peniskarzinoms – www.urologielehrbuch.de [Internet]. [cited 2017 Aug 21]; Available from: https://www.urologielehrbuch.de/peniskarzinom_02.html
66. Tsaor I, Biegel C, Gust K, Huesch T, Borgmann H, Brandt MPJK, et al. Feasibility, complications and oncologic results of a limited inguinal lymph node dissection in the management of penile cancer. *Int. braz j urol* [Internet] 2015 [cited 2019 Feb 27];41:486–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200541>
67. Stuver MM, Djajadiningrat RS, Graafland NM, Vincent AD, Lucas C, Horenblas S. Early Wound Complications After Inguinal Lymphadenectomy in Penile Cancer: A Historical Cohort Study and Risk-factor Analysis. *Eur. Urol.* [Internet] 2013 [cited 2019 Feb 27];64:486–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490726>
68. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* [Internet] 2004 [cited 2019 Feb 27];240:205–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273542>
69. Gopman JM, Djajadiningrat RS, Baumgarten AS, Espiritu PN, Horenblas S, Zhu Y, et al. Predicting postoperative complications of inguinal lymph node dissection for penile cancer in an international multicentre cohort. *BJU Int.* [Internet] 2015 [cited 2018 Mar 7];116:196–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25777366>
70. Ornellas AA, Seixas AL, de Moraes JR. Analyses of 200 lymphadenectomies in patients with penile carcinoma. *J. Urol.* [Internet] 1991 [cited 2019 Feb 28];146:330–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1830347>
71. Yao K, Zou Z, Li Z, Zhou F-J, Qin Z-K, Liu Z-W, et al. Fascia Lata Preservation During Inguinal Lymphadenectomy for Penile Cancer: Rationale and Outcome. *Urology* [Internet] 2013 [cited 2019 Mar 30];82:642–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23876593>
72. Benoit L, Boichot C, Cheynel N, Arnould L, Chauffert B, Cuisenier J, et al. Preventing Lymphedema and Morbidity With an Omentum Flap After Ilioinguinal Lymph Node

- Dissection. *Ann. Surg. Oncol.* [Internet] 2005 [cited 2019 Mar 30];12:793–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16132379>
73. Sharma P, Zargar-Shoshtari K, Caracciolo JT, Richard GJ, Poch MA, Pow-Sang J, et al. Sarcopenia as a predictor of complications in penile cancer patients undergoing inguinal lymph node dissection. *World J. Urol.* [Internet] 2015 [cited 2018 Sep 16];33:1585–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25552207>
 74. Kumar V, Sethia KK. Prospective study comparing video-endoscopic radical inguinal lymph node dissection (VEILND) with open radical ILND (OILND) for penile cancer over an 8-year period. *BJU Int.* [Internet] 2017 [cited 2018 Sep 18];119:530–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27628265>
 75. Singh A, Jaipuria J, Goel A, Shah S, Bhardwaj R, Baidya S, et al. Comparing Outcomes of Robotic and Open Inguinal Lymph Node Dissection in Patients with Carcinoma of the Penis. *J. Urol.* [Internet] 2018 [cited 2018 Sep 11];199:1518–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534718300107>
 76. Barnes KT, McDowell BD, Button A, Smith BJ, Lynch CF, Gupta A. Obesity is associated with increased risk of invasive penile cancer. *BMC Urol.* [Internet] 2016 [cited 2019 May 14];16:42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27411982>
 77. Leijte JAP, Gallee M, Antonini N, Horenblas S. Evaluation of Current TNM Classification of Penile Carcinoma. *J. Urol.* [Internet] 2008 [cited 2019 May 15];180:933–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635216>
 78. Kirrander P, Sherif A, Friedrich B, Lambe M, Håkansson U. Swedish National Penile Cancer Register: incidence, tumour characteristics, management and survival. *BJU Int.* [Internet] 2016 [cited 2019 May 15];117:287–92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bju.12993>
 79. Arya M, Li R, Pegler K, Sangar V, Kelly JD, Minhas S, et al. Long-term trends in incidence, survival and mortality of primary penile cancer in England. *Cancer Causes Control* [Internet] 2013 [cited 2019 May 16];24:2169–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101363>
 80. Daubisse-Marliac L, Colonna M, Trétarre B, Defossez G, Molinié F, Jehannin-Ligier K, et al. Long-term trends in incidence and survival of penile cancer in France. *Cancer Epidemiol.* [Internet] 2017 [cited 2019 May 16];50:125–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877782117301418>
 81. Pham MN, Deal AM, Ferguson JE, Wang Y, Smith AB, Nielsen ME, et al.

- Contemporary survival trends in penile cancer: Results from the National Cancer Database. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* [Internet] 2017 [cited 2019 May 16];35:674.e1-674.e9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078143917304167>
82. Persson B, Sjödin J-G, Holmberg L, Windahl T, Persson B, Sjödin J-G, et al. The National Penile Cancer Register in Sweden 2000–2003. *Scand. J. Urol. Nephrol.* [Internet] 2007 [cited 2019 May 19];41:278–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17763217>
 83. Thuret R, Sun M, Lughezzani G, Budaus L, Liberman D, Abdollah F, et al. A Contemporary Population-Based Assessment of the Rate of Lymph Node Dissection for Penile Carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* [Internet] 2011 [cited 2019 May 19];18:439–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839061>
 84. Ficarra V, Zattoni F, Cunico SC, Galetti TP, Luciani L, Fandella A, et al. Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis: Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer data base data. *Cancer* [Internet] 2005 [cited 2019 May 21];103:2507–16. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.21076>
 85. Yao K, Tu H, Li Y-H, Qin Z-K, Liu Z-W, Zhou F-J, et al. Modified Technique of Radical Inguinal Lymphadenectomy for Penile Carcinoma: Morbidity and Outcome. *J. Urol.* [Internet] 2010 [cited 2019 May 21];184:546–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620415>
 86. Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. *J. Urol.* [Internet] 1988 [cited 2018 Jun 16];140:306–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3398125>
 87. Josephson DY, Jacobsohn KM, Link BA, Wilson TG. Robotic-assisted Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy. *Urology* [Internet] 2009 [cited 2019 May 22];73:167–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829076>
 88. Gkegkes ID, Minis EE, Iavazzo C. Robotic-assisted inguinal lymphadenectomy: a systematic review. *J. Robot. Surg.* [Internet] 2019 [cited 2019 May 23];13:1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29730734>
 89. Iavazzo C, Papadopoulou EK, Gkegkes ID. Cost assessment of robotics in gynecologic surgery: A systematic review. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* [Internet] 2014 [cited 2019

- May 23];40:2125–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25255827>
90. DASELER EH, ANSON BJ, REIMANN AF. Radical excision of the inguinal and iliac lymph glands; a study based upon 450 anatomical dissections and upon supportive clinical observations. *Surg. Gynecol. Obstet.* [Internet] 1948 [cited 2018 Nov 6];87:679–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18120502>